

Universidad de Costa Rica Sistema de Estudios de  
Posgrado

Transfusión de hemocomponentes como tratamiento  
de la hemorragia transoperatoria en el paciente adulto

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de  
la comisión del programa de estudios de posgrado en anestesiología y  
recuperación para optar al grado de maestría profesional en  
anestesiología y recuperación

Residente

Henry Araya Rauda

Tutor

Dr. Roy Rojas Zeledón

Lectora

Dra. Adriana Quirós Rodríguez

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

## **Dedicatoria y agradecimientos**

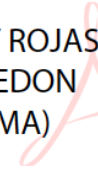
Gracias le doy a Dios por la oportunidad de estudiar y por llevarme hasta donde he llegado porque sin Él no hubiera sido posible.

Dedico este trabajo a mi esposa y mis padres porque han sido el pilar de mi vida y han sido una razón muy poderosa para dar mi mejor esfuerzo siempre.

Agradezco a todos mis profesores que a través de los años con mucho amor y cariño nos han llevado a aprender el arte de la practica anestésica y así aprender también ha darlo todo por nuestros pacientes con mucho cariño.

“Este trabajo final de investigación fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Anestesiología y Recuperación de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Maestría Profesional en Anestesiología y Recuperación.”

ROY ROJAS  
ZELEDON  
(FIRMA)

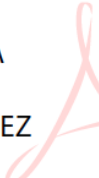


Firmado digitalmente por  
ROY ROJAS  
ZELEDON (FIRMA)  
Fecha: 2020.10.22  
08:30:16 -06'00'

Dr. Roy Rojas Zeledón

Tutor

ADRIANA  
MARCELA  
QUIROS  
RODRIGUEZ  
(FIRMA)



Firmado digitalmente  
por ADRIANA  
MARCELA QUIROS  
RODRIGUEZ (FIRMA)  
Fecha: 2020.10.23  
11:39:47 -06'00'

Dra. Adriana Quirós Rodríguez

Lector

Maria Morera  
Gonzalez



Firmado digitalmente por  
Maria Morera Gonzalez  
Fecha: 2020.10.13 23:14:51  
-06'00'

Dra. María de los Angeles Morera González

Coordinadora de Posgrado

Henry Araya Rauda

Sustentante

## Tabla de contenido

<b>Justificación.....</b>	<b>1</b>
<b>Pregunta de investigación .....</b>	<b>2</b>
<b>Objetivo general .....</b>	<b>2</b>
<b>Objetivos específicos .....</b>	<b>2</b>
<b>Metodología.....</b>	<b>3</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>3</b>
<b>Capítulo I Introducción .....</b>	<b>4</b>
1.1 Fisiología de la hemostasia .....	15
1.1.1 Hemostasia primaria.....	16
1.1.2 Hemostasia secundaria .....	17
<b>Capítulo 2 Fisiopatología de la hemorragia masiva .....</b>	<b>21</b>
2.1 Fisiopatología del shock .....	22
2.2 Fisiopatología de la coagulopatía hemorrágica .....	24
2.2.1 Coagulopatía por trauma.....	24
<b>Capítulo 3 Hemocomponentes y manejo del banco de sangre.....</b>	<b>28</b>
3.1 Producción y manejo de banco de sangre.....	28
3.2 Composición y almacenamiento de los hemocomponentes.....	33
3.2.1 Glóbulos rojos empacados.....	33
<b>Capítulo 4 Manejo de hemocomponentes en el transoperatorio.....</b>	<b>37</b>
4.1 Glóbulos rojos empacados: indicaciones y uso clínico .....	37
4.1.1 Generalidades del uso de glóbulos rojos empacados.....	38
4.1.2 Manejo de transfusión de glóbulos rojos empacados .....	40
4.1.2.1 Técnicas de medición de hemoglobina .....	42
4.1.3 Outcomes y duración del almacenamiento de los glóbulos rojos empacados .....	43
4.1.4 Efectos adversos y complicaciones relacionadas al uso de GRE.....	45
4.2 Plasma fresco congelado.....	50
4.2.1 Indicaciones de uso de plasma fresco congelado .....	50
4.2.2 Efectos adversos y complicaciones relacionados con el uso de plasma fresco congelado .....	51
4.3 Plaquetas .....	56
4.3.1 Indicaciones de los concentrados plaquetarios .....	56
4.3.2 Efectos adversos y complicaciones asociadas a la transfusión de plaquetas.....	57
4.4 Crioprecipitados .....	60
4.4.1 Indicaciones del uso de crioprecipitados.....	60
4.4.2 Complicaciones y efectos adversos al uso de crioprecipitados. ....	61

<b>Capítulo 5 Manejo de hemocomponentes en hemorragia masiva.....</b>	<b>64</b>
5.1 Hemorragia masiva .....	64
5.1.1 Definición de hemorragia masiva .....	64
5.1.2 Indicaciones clínicas de la hemorragia masiva .....	65
5.1.4 Cirugía de control de daños .....	69
5.1.3 Reanimación de control de daños .....	69
5.2 Protocolos de transfusión masiva .....	71
5.2.1 Activación del protocolo de transfusión masiva .....	74
5.2.2 Relación del uso del protocolo 1:1:1 versus 2:1:1 .....	74
<b>Capítulo 6 terapia transfusional guiada por objetivos.....</b>	<b>79</b>
6.1 Terapia transfusional guiada por objetivos .....	79
6.1.1 Introducción a la terapia transfusional guiada por objetivos .....	79
6.1.2 Rol de las pruebas de coagulación clásicas .....	82
6.1 Pruebas viscoelásticas.....	83
6.1.1 TEG (tromboelastografía).....	83
6.2 Curva de análisis .....	87
6.2.1 EXTEM .....	87
6.2.2 INTEM .....	87
6.2.3 FIBTEM .....	87
6.2.4 APTM .....	87
6.2.5 HEPTM .....	88
6.3 Transfusión guiada por objetivos .....	90
6.3.1 Glóbulos rojos empacados.....	90
6.3.2.1 Plasma fresco congelado guiado por pruebas de coagulación clásicas .....	92
6.3.2.2 Plasma fresco congelado guiado por objetivos con pruebas viscoelásticas ..	93
6.3.3.1 Hemograma y clínica como guía.....	94
6.3.2.2 Transfusión de concentrados plaquetarios guiado por ROTEM.....	96
6.3.4 Crioprecipitados .....	97
6.3.4.1 Fibrinógeno cuantitativo .....	97
6.3.4.2 Crioprecipitados guiados por ROTEM .....	98
<b>Conclusiones .....</b>	<b>102</b>
<b>Anexo.....</b>	<b>103</b>
Ficha técnica .....	103
<b>Bibliografía.....</b>	<b>104</b>

## **Resumen**

Este trabajo final de graduación busca realizar un resumen completo del manejo de hemocomponentes en sala de operaciones para el paciente con sangrado transoperatorio.

Buscando realizar la actualización y unificación de los criterios para la utilización de hemocomponentes basándose en evidencia científica y en busca de crear una guía para el manejo anestésico de este tipo de pacientes.

Se realiza una guía de consulta para el manejo de hemocomponentes basándose en criterios de laboratorios clínicos y también en el uso de terapia guiada por objetivos.

## **Lista de tablas**

<b>Tabla 1. Modelo celular de Hoffman y colegas .....</b>	<b>20</b>
<b>Tabla 2. Factores que afectan coagulopatía por trauma .....</b>	<b>27</b>
<b>Tabla 3. Características y almacenamiento de los hemocomponentes...</b>	<b>36</b>
<b>Tabla 4. Resumen de indicaciones de GRE.....</b>	<b>49</b>
<b>Tabla 5. Resumen de recomendaciones del Plasma fresco congelado...</b>	<b>55</b>
<b>Tabla 6. Recomendaciones del uso de concentrados plaquetarios.....</b>	<b>59</b>
<b>Tabla 7. Resumen de recomendaciones del uso de crioprecipitados.....</b>	<b>63</b>

## **Lista de figuras**

<b>Figura 1 transfusión de cordero a humano.....</b>	<b>5</b>
<b>Figura 2 James Blundell.....</b>	<b>6</b>
<b>Figura 3 Karl Landsteiner .....</b>	<b>7</b>
<b>Figura 4. John S. Lundy .....</b>	<b>8</b>
<b>Figura 5 Alexander Fleming .....</b>	<b>11</b>
<b>Figura 6 Clínica de Mayo .....</b>	<b>13</b>
<b>Figura 7. Estudio PROMMTT.....</b>	<b>73</b>
<b>Figura 8. Artículo que da el comienzo al manejo de terapia guiada por objetivos.....</b>	<b>80</b>
<b>Figura 9. Mecanismo de funcionamiento e imagen del TEG.....</b>	<b>84</b>
<b>Figura 10. ROTEM y ROTEM sigma .....</b>	<b>85</b>
<b>Figura 11. Curvas ROTEM con trombo normal .....</b>	<b>88</b>
<b>Figura 12. Valores normales del ROTEM .....</b>	<b>89</b>
<b>Figura 13. ROTEM que requiere el uso de concentrado plaquetario referencia .....</b>	<b>97</b>
<b>Figura 14. ROTEM que requiere el uso de crioprecipitados .....</b>	<b>100</b>
<b>Figura 15. Flujograma resumen para el manejo de terapia guiada por objetivos .....</b>	<b>101</b>



## **Lista de abreviaturas**

**AABB:** Asociación americana de bancos de sangre  
**Ac-Ag:** Anticuerpo-antígeno  
**ADN:** Ácido Desoxirribonucleico  
**ASA:** Sociedad Americana de Anestesiólogos  
**ATP:** Adenosina trifosfato  
**CaO<sub>2</sub>:** Contenido arterial de oxígeno  
**CFT:** Tiempo de formación del coagulo  
**CPD:** Solución citrato, fosfato y dextrosa  
**CPDA-1:** Solución citrato, fosfato y dextrosa  
**CT:** Tiempo de coagulación  
**ERC:** Enfermedad Renal Crónica  
**FDA:** Asociación de drogas y comida  
**FVW:** Factor VonWillebrand  
**GRE:** Glóbulos rojos empacados  
**HLA:** Antígeno Leucocitario Humano  
**HTO:** Hematocrito  
**IAM:** Infarto agudo al miocardio  
**IgA:** Inmunoglobulina A  
**LM:** Lisis máxima  
**MCF:** Máxima formación del coagulo  
**mmHg:** Milímetros de mercurio  
**NADPH:** Nicotinamida adenina dinucleótido fosfatasa  
**NIRS:** Espectroscopia infrarroja de cercanía  
**PaO<sub>2</sub>:** Presión arterial de Oxígeno  
**PFC:** Plasma Fresco Congelado  
**POCUS:** Ultrasonido al punto de cuidado  
**ROTEM:** Tromboelastometría Rotacional  
**SatO<sub>2</sub>:** Saturación de oxígeno  
**SEM:** Servicio de Emergencias  
**SVcO<sub>2</sub>:** Saturación Venosa central de Oxígeno  
**SVO<sub>2</sub>:** Saturación Venosa mixta de Oxígeno  
**TACO:** Sobrecarga cardiaca asociada a la transfusión  
**TCE:** Trauma Craneoencefálico  
**TEG:** Tromboelastografía  
**TPTa:** Tiempo parcial de la tromboplastina activada  
**TRALI:** Lesión pulmonar asociada a la transfusión  
**UCI:** Unidad de Cuidado Intensivo  
**VMA:** Ventilación mecánica asistida



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Henry David Araya Rauda, con cédula de identidad 114390373, en mi condición de autor del TFG titulado Transfusión de hemocomponentes como tratamiento de la hemorragia transoperatoria en el paciente adulto

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO \* ☐

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Henry David Araya Rauda.

Número de Carné: A80501 Número de cédula: 114390373.

Correo Electrónico: henry\_araya11@hotmail.com.

Fecha: 18 de noviembre del 2020. Número de teléfono: 83625616.

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Roy Rojas Zeledón.

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## **Justificación**

La hemorragia en sala de operaciones es una de las grandes causas de morbimortalidad del paciente que se presenta para un procedimiento quirúrgico. La transfusión de hemocomponentes sigue siendo hoy en día el tratamiento de elección para el manejo del sangrado.

Hay reportes de que aproximadamente el 60% de todas las transfusiones que se realizan en un hospital se indican desde la sala de operaciones, lo que lleva al anestesiólogo a ser el médico en mayor contacto con la terapia transfusional, por lo que el conocimiento de las indicaciones y las metas basadas en la evidencia actualizada son claves para dar el manejo adecuado al paciente con hemorragia transoperatoria.

La coagulopatía asociada a la hemorragia es un ente reconocido de mortalidad en los pacientes (es inclusive un elemento de la clásica tríada de la muerte asociada a trauma). Su manejo a través de la terapia transfusional de hemocomponentes está demostrado que mejora la supervivencia de los pacientes a largo plazo. En la actualidad, el uso de pruebas viscoelásticas está tomando un rol central en la reanimación del paciente con hemorragia severa, siendo esta una tecnología con la que se cuenta en algunos hospitales de la Caja Costarricense del Seguro Social. Con esta investigación, se espera actualizar, con información novedosa y basada en la evidencia, sobre el adecuado uso de esta tecnología.

Esta revisión busca aportar conocimientos a la institución que permitan aclarar metas de transfusión en la población que va a ser sometida a un procedimiento quirúrgico y mitigar la coagulopatía asociada a la hemorragia transoperatoria, buscando ser un medio de consulta que permita guiar las transfusiones a través de recomendaciones basadas en la evidencia.

La terapia transfusional, a su vez, no es inocua, siendo inclusive causa de mortalidad el uso de inadecuado de hemocomponentes, por lo que el conocimiento y prevención de las complicaciones asociadas a las transfusiones, tanto infecciosas como no infecciosas, revolucionó la terapia transfusional, logrando mejores resultados en la población crítica y disminuyendo la morbimortalidad asociada con esta terapia.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las indicaciones y metas de la transfusión de hemocomponentes en el paciente con hemorragia transoperatoria que lleven a mejorar la supervivencia disminuyan las complicaciones asociadas a esta terapia?

## **Objetivo general**

Determinar las metas en el transoperatorio de terapia transfusional para lograr mejorar la sobrevida de los pacientes y, a su vez, disminuir la morbilidad asociada a la terapia transfusional.

## **Objetivos específicos**

1. Revisión del proceso de obtención, almacenamiento, composición e indicaciones para los distintos hemocomponentes utilizados en el transoperatorio para la población adulta.
2. Actualización en el manejo de coagulopatía asociada a la hemorragia a través del uso de tecnologías viscoelásticas, utilizando recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de estos pacientes

3. Desarrollar el concepto de terapia transfusional guiada por objetivos ante el escenario del paciente con hemorragia en sala de operaciones, con el fin de disminuir la morbilidad asociada a esta terapia.

## **Metodología**

A través de una búsqueda bibliográfica exhaustiva de literatura clásica, artículos de revisión, estudios observacionales, estudios clínicos y metaanálisis, tanto en español como en inglés, en distintas bases de datos (Ovid, Up to Date, PubMed y Access Medicine), se espera recabar información de medicina basada en la evidencia que permita alcanzar los objetivos planteados

## **Hipótesis**

A partir de la medicina basada en la evidencia actual y de fuentes confiables, ¿existen medidas con respecto al manejo de hemocomponentes en el transoperatorio del paciente adulto que permita mejorar la sobrevida y disminuir la morbilidad en este escenario?

## Marco teórico

### Capítulo I Introducción

#### Historia

Desde el Génesis se describe la sangre como parte relevante de la vida del ser humano, haciendo una relación directa entre la sangre y la vida. Su pérdida lleva a procesos patológicos de mucha relevancia que pueden causar la muerte, como lo son el *shock* hemorrágico y la anemia. El uso de hemocomponentes ha permitido alargar la vida por medio de la infusión endovenosa de estos (1).

El tejido hemático se ha relacionado históricamente con hechos religiosos y mágicos. Los aztecas, entre otras culturas, hacían sacrificios en los que tomaban la sangre de sus enemigos, de la cual obtenían poderes; los griegos lo utilizaban como fertilizante de la tierra; y los romanos hacían baños de sangre de bueyes que les permitían renacer espiritualmente (Taurobolium). En los tiempos de la medicina galénica, la sangre tenía elementos vitales y se extraían las sangrías, para extraer humores malignos, otorgando sanación al paciente (1).

#### 1628 William Harvey

Habla de la circulación sanguínea y revoluciona la terapéutica, pues realizó el cambio de conducto de sangría a transfusión para tratamiento (discordia con Ibn-Al-Nafis 1200 describe la circulación) (1).

#### 1656 Christopher Wren

Diseña la administración intravenosa de transfusiones; sin embargo, Luis XIV, durante el siglo XVII, lo practicaba (1).

**Jean Baptiste Denys** transfundió sangre de cordero a humano, pero fue demandado en varias ocasiones, lo que llevo a prohibir la práctica (figura1). La concientización de transfusión viene desde el siglo XV, cuando el Papa Inocencio VIII se transfundió, en 1492, luego de presentar una alteración del estado de conciencia, y se decidió que 3 niños de 10 años donaran su sangre al Papa por la boca (realmente no fue transfusión). Estos niños fallecieron y el Papa también (1).

**Figura 1 Transfusión de cordero a humano(1)**



### **1667 Richard Lower**

Este cirujano inglés realizó la primera transfusión exitosa. Inicio en 1665 y utilizó perros para tomar experiencia, canalizando la arteria carótida y la yugular externa (1). Asimismo, Lower y Edmund King transfundieron sangre de cordero a un clérigo de 32 años (Arthur Loga) por 20 chelines, lo que llevó a una serie de intentos poco exitosos de transfusiones. (1).

Por su parte, Jean Baptist-Dennys documenta una transfusión de un hombre con sífilis, quien muere luego de la transfusión de sangre de un perro. Documentó que empezó a sentir dolor en todo el cuerpo y a orinar negro, cual prohibió esta práctica (1).

**1818 James Blundell****Figura 2. James Blundell(1)**

Este ginecobstetra quien se observa en la figura 2 publicó en la revista *Lancet* la idea de transfundir sangre de personas para recuperarlas de su estado. Él publicó 10 casos, los cuales 5 fueron exitosos y otros 5 pacientes fallecieron, los cuales eran moribundos, debido a cáncer o sepsis (1).

**1852 Wood**

En 1852, Wood perfeccionó la jeringa, y en 1853, la aguja hipodérmica por Regard. Estos descubrimientos fueron decisivos para la terapia transfusional. El punto de inflexión en la terapia transfusional ocurrió en 1900, con el pionero más importante, Karl Landsteiner, quien descubrió los grupos sanguíneos ABO, y con el francés Alexis Carrel, en 1907, quien habla de transfusión directa, en Nueva York, por medio de anastomosis arteria vena del donante y el receptor (1).

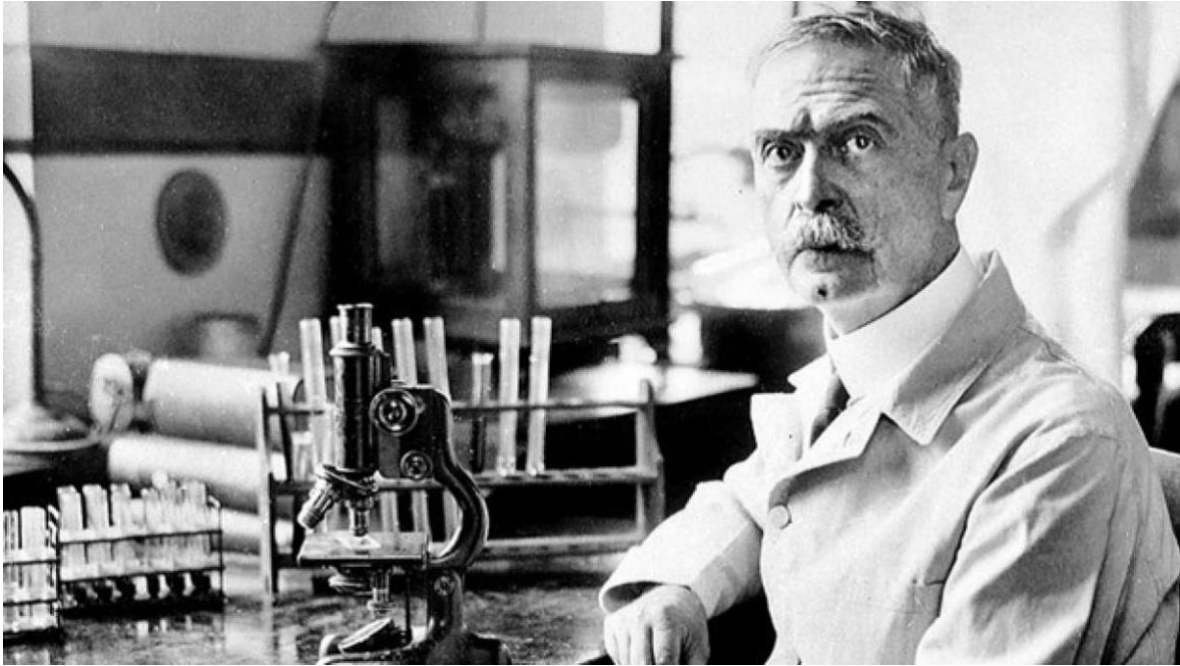
**Karl Landsteiner**

Medico patólogo y biólogo austriaco quien observamos en la figura 3 estudió en Viena en 1891. Fue profesor universitario y se interesó en el mecanismo de Ac-Ag,



aunque siempre tuvo mayor interés en la parte de fisiología. También desempeñó un rol importante en determinar la capacidad infecciosa de la poliomielitis (1).

**Figura 3. Karl Landsteiner (1)**



En 1901 descubre los grupos ABO sanguíneos, lo cual lo llevó, en 1930 a ganar el Premio Nobel de Fisiología. Asimismo, Karl relacionó la ictericia, *shock* y hemoglobinuria con los intentos de transfusión previos.

En 1909 definió los grupos como A, B, AB y O y describió que el utilizar transfusiones entre grupos iguales, no había destrucción de glóbulos rojos empacados. Su trabajo tuvo su mayor éxito mientras laboró en el Rockefeller Center en Nueva York y ahí continuó su investigación y descubrió el factor Rh (viene del Mono Rhesus). En 1943 sufre en 1943 de un IAM (infarto agudo al miocardio) en su laboratorio y fallece 2 días después (1).

Surge entonces un nuevo problema, que es la coagulación de la sangre donada. En 1914, el Dr. Luis Agote utiliza el citrato como medio de conservación y documenta como un éxito la primera transfusión con el aditivo ACD en 1914 (1).

**1933 – 1947 John Lundy**

**Figura 4. John S. Lundy (2)**



John Lundy quien se observa en la figura 4 creó el primer banco de en 1935 en la Clínica de Mayo, principalmente para los servicios de cirugía y recomendó el límite de 10 g/dl para mejor transfusión (1). Así pues, la transfusión se adquirió un rol vital en la resucitación del trauma. El concepto de reanimación en el trauma tuvo su origen en el siglo XIX; antes el hecho de realizar sangrías terapéuticas era un rol médico central. Por ejemplo, en 1799 George Washington murió en diciembre, luego realizársele sangrías terapéuticas de la mitad de su volemia en 10 horas, por un absceso periamigdalino (1).

En Estados Unidos, Benedict realizó el primer reporte de casos, aludiendo que en caso de hemorragia se debe transfundir lo necesario para evitar la tendencia hacia la muerte del paciente, reportando 19 de 21 casos con supervivencia. En esa época, esta terapia sigue siendo un procedimiento peligroso (trombos en sangre fácilmente, efectos adversos fatales frecuentes), por lo que la transfusión se reserva únicamente en circunstancias realmente urgentes, trauma, hemofilia y trombocitopenia.

## **Transfusión directa donador a receptor**

En 1894, Marie François Sadi Carnot fue apuñalado a muerte por un italiano anarquista el cual presento una lesión de la vena cava inferior que lo llevo a la muerte esto llevo a los cirujanos de aquel tiempo a tomar interés en la reparación quirúrgica de los vasos. Esto llevó a realizar suturas entre arterias de padres a venas de hijos, lo cual permitía salvarlos en casos de sangrado, a través de transfusión directa. Se usaba unión de vasos a través de cirugías, sin el uso de conexiones para realizar transfusiones (3).

## **Uso de citrato**

Previo al uso del citrato se almacenaba la sangre y antes de la transfusión se pasaba a realizar un proceso de desfibrinación. El uso de citrato permitió mantener anticoagulada la sangre y así se logró el avance en la práctica transfusional, al simplificar el procedimiento (3).

## **Jeringas y llaves de cierre**

Antes de 1913 solo se usaban transfusiones directas de arteria a vena, lo cual no se podía usar en trauma de emergencias. En 1913, en Estados Unidos se describe una técnica que no era procedimiento quirúrgico y en la que se podían ver volúmenes exactos con sistema complejo de jeringas (3). En 1915, Unger introdujo jeringas y dos llaves de cierre que facilitaban el procedimiento. Así empieza a afinarse la terapia transfusional; sin embargo, aún había un grupo de médicos que realizaban terapia transfusional directa(3). Luego, se utilizó el tubo de Kimpton Brown que, una vez recolectada la sangre, la almacenaba en un contenedor cubierto de parafina lo que retrasa la coagulación de la donación (3).

## **Preservación de sangre**

La recolección y almacenamiento de sangre inició en batallas en 1917, se almacenaba sangre tipo O y se usaba citrato para anticoagular; además, se hacían

test por sífilis, este test se inicio secundario a que se dio el primer reporte de infección por sífilis secundario a transfusión en 1915. Además el uso de soluciones con glucosa en volúmenes muy grandes, terminó en la caramelización de las reservas. Solo se almacenaba por 10 a 14 días y se calentaba la sangre previo a la transfusión (3).

### **Transfusiones en 1918**

En 1918 se usaba técnica de jeringas, y ya se sabía que la sífilis y la malaria se transmitían por transfusión. Ya se evaluaba pacientes con fiebre como donadores. Se comenzó a usar el grupo previo a transfusión, pero en emergencias se realizaba una transfusión de 15 – 20 cc y se veía si ocurrían reacciones severas y si no, se continua con la transfusión (3).

### **Indicaciones históricas**

Históricamente algunas de las indicaciones para transfundir hemocomponentes han sido:

- Preparación prequirúrgica en hemorragia y *shock*
- Uso intraoperatorio y preoperatorio septicemia
- Intoxicación por monóxido de carbono

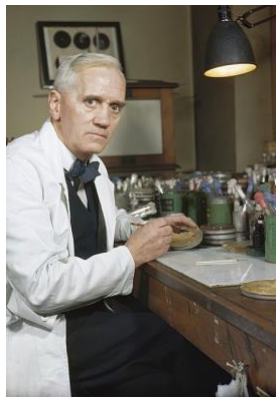
Se notó que la terapia transfusional temprana era necesaria para bajar mortalidad (3).

## **Organización de trasfusión**

Enfermeras y equipo de reanimación, se organizaron para dejar al cirujano operar y se comenzó a entrenar personas para realizar transfusiones en el campo. Luego, en cirugía programada se coordinaba previo para lograr mejorar el tiempo de reacción para el manejo de transfusiones (3).

### **Alexander Fleming 1919**

**Figura 5. Alexander Fleming (3)**



Fleming a quien se observa en la figura 5 usó la transfusión, en Londres, luego de la debridación y lavado de heridas, amputaciones y fractura de fémur. Se desconocen el volumen y tasas de supervivencia, pero fue el primero en usarlo. Fuera del contexto de trauma, empleaba 200 cc de citrato con 1L de sangre para almacenar y no usaba glucosa porque transfundía en menos de un día (3).

### **Geoffrey Keynes 1919**

Usaba 50 cc de citrato al 2% y recolectaba 450 cc sin glucosa (3).

### **Percy Lane 1921**

Recibió el primer donador voluntario y decidió que la recolección de sangre debe ser voluntaria (3).

**II Guerra Mundial**

Loulet y Mollison emplean la CPD (solución que utiliza citrato, fosfato y dextrosa) se descubre la hepatitis transmitida post-transfusión (3).

**1950**

Se diseña la bolsa plástica para recolección y los equipos ideales de llenocclisis y transfusión (3).

**1979**

En USA se diseña la CPDA-1 (3).

**1985**

Se crea el test para detección de HIV y años luego el HTLV, AVB, anti-Hbc (3).

### **Historia de los bancos de sangre**

En los 1900, Karl Landsteiner describió los grupos ABO los cuales se cominezan a utilizar en la practica transfusional en la clínica de mayo.

En 1910, el Dr. William J. Mayo y su hermano fundaron la Clínica de Mayo (Figura 6) en la que se dan los inicios de los bancos de sangre. Esta se caracterizó por realizar tiroidectomías que, en ese tiempo, eran un procedimiento quirúrgico que tenía riesgo de una hemorragia importante (2).

**Figura 6. Clínica de Mayo en la actualidad**



En 1919, John Pemberton, un cirujano en la Clínica de Mayo escribe un artículo muy importante, citado en más de 100 artículos luego de su publicación. Este es un artículo retrospectivo de las transfusiones realizadas en la Clínica de Mayo, entre 1915 y 1918; se realizaron 1.036 transfusiones a 429 pacientes. De esas, 1.001 por vía indirecta o método del citrato, 30 por cánula o jeringa, y 5 por cilindro de parafina (todos de sangre fresca total). El método principal de elección en la Clínica de Mayo fue el de citrato (2). Además, Pemberton buscó implementar, por primera vez, el test de sífilis y descubrió un caso de transmisión de sífilis en la Clínica de Mayo (standard nacional USA hasta 1940) (2).

John S. Lundy, anestesiólogo de la época, graduado en 1920, ejerció lo siguientes 30 años en la Clínica de Mayo, documentó las transfusiones en sala de operaciones y tomó la decisión de que la transfusiones transoperatorias debían ser guiadas por

anestesia. Presentaba anualmente un reporte de cuántas transfusiones, reacciones e indicaciones de las transfusiones que se daban en la clínica (2). También describió el refrigerar la sangre por primera vez en 1933, y su práctica aumentó en 1937, con menos índice de reacciones. Almacenaba la sangre hasta por 14 días refrigerada (2). Lundy se acredita con el uso del gatillo de 8-10 g de hemoglobina para disminuir riesgo quirúrgico, dando comienzo al uso de 10 g/dl de hemoglobina como límite de transfusión.

El banco de sangre se formó hasta 1935 en la Clínica de Mayo con sangre refrigerada(2). No es hasta 1944 cuando el Dr. Edwin Cohn descubre el fraccionamiento de plasma y, en 1965, la Dra. Judith Graham Pool descubre los crioprecipitados (2). El 1969 S. Murphy y F. Gardner describieron el método adecuado de almacenamiento de plaquetas por sus características únicas (2).



## 1.1 Fisiología de la hemostasia

**La hemostasia:** es el cese del sangrado que ocurre en un vaso ante una injuria a través de la interacción con el endotelio, con el fin de mantener el fluido dentro del vaso (5). Es un sistema que cumple 2 funciones:

1. Mantener la sangre líquida para permitir el flujo de sangre hacia los órganos.
2. Evitar la salida de la sangre del intravascular en un vaso lesionado (4).

Asimismo, tiene 2 componentes:

1. Componente celular: células que transitan en el vaso sanguíneo y la pared del vaso.
2. Componente proteico: proteínas en el plasma sanguíneo y células a nivel de la sangre (5).

### **Componente celular**

Neutrófilos y monocitos, plaquetas como el principal ente de esta fase y el endotelio (hemostasia primaria) (5).

### **Componente proteico**

Se compone de 3 sistemas proteicos:

1. Factor de la coagulación
2. El sistema fibrinolítico
3. El sistema regulador anticoagulante (5)

### 1.1.1 Hemostasia primaria

Esta es la primera fase para la formación de un coágulo, su reacción para iniciar es la ruptura del vaso. Cuál es el primer estímulo que lleva a la activación del sistema hemostático aún se desconoce y tampoco se sabe si siempre es el mismo. Históricamente se ha creído que las plaquetas son las activadoras (5).

La hemostasia primaria inicia a pocos segundos de tener una lesión. Se sospecha que inicia por interacción entre el vaso y las plaquetas (en algunos modelos fisiológicos primero fibrina y luego plaquetas), se unen y liberan sus gránulos. El factor secretado es el factor de Von Willebrand que activa las plaquetas (4). El tapón se produce con 6 pasos:

1. Expresión del factor de Von Willenbrand
2. Activación del receptor glucoproteico IIb/IIIa (unión-plaqueta)
3. Liberación de los gránulos de plaquetas
4. Consolidación y retracción del coágulo
5. Formación del tapón con fibrina
6. Cese de hemorragia y recuperación del vaso (4)

Como parte de la hemostasia primaria, los neutrófilos tienen factor tisular al igual que los monocitos.

### 1.1.2 Hemostasia secundaria

La hemostasia secundaria tiene 3 componentes:

- Factores de la coagulación
- Cofactores
- Fibrinólisis

#### Los factores de la coagulación

Circulan como proenzimas, las cuales se activan y forman la trombina. Se nombran con números romanos y, cuando se activan, se le coloca una **a** luego del nombre. La idea es que estas proteínas, a través de la trombina, formen una malla que permita dar sostén al tapón plaquetario (4). Se pueden describir en dos grandes grupos:

1. Factores dependientes de vitamina K: la síntesis de los factores de la coagulación se da en hígado y requiere la vitamina K, son los X, IX, VII y II y a su vez las proteínas C y S también se forman en esta área (vitamina K carboxila en el hígado y las transforma en ácido  $\alpha$ -Carboxiglutamina).
2. Factores NO carboxilados (4).

#### Cofactores

Existen dos grupos:

1. **Profactores plasmáticos:** V, VIII y quinogeno.
2. **Profactor celular:** Trombomodulina, factor tisular único que no se encuentra en la circulación sanguínea (interactúa factor tisular y factor VII) y trombomodulina (anticoagulante a través de la activación en la profase C) (4).

**Fibrinólisis**

Consiste en convertir el plasminógeno a plasmina y así degradar la fibrina para eliminar el coágulo. Requiere de dos enzimas proteolíticas. Estas se encuentran en endotelio, polimorfonucleares y monocitos.

1. Activador tisular del plasminógeno
2. Activador de plasminógeno tipo urocinasa (4)

La fibrina, al degradarse libera lisina y arginina, que son fundamentales para la unión entre el activador plasminógeno tisular y el plasminógeno. Esto lleva a que se incremente la fibrinólisis, lo que perpetúa este ciclo o incluso lo vuelve patológico (4).

**Iniciación del sistema hemostático**

En la actualidad, hay muchas hipótesis sobre cómo se inicia el sistema hemostático, lo que se sabe a ciencia cierta es que no actúa como una cascada única lineal. Además, se ha visto que el mecanismo y orden en que ocurre va a variar también dependiendo del vaso, siendo diferente si es en una arteria, vena o arteriolas capilares (5).

Se cree que el endotelio tiene una naturaleza anticoagulante como tal (óxido nítrico, activador del plasminógeno tisular y antitrombina). Cuando se lesiona el vaso, esta naturaleza se pierde y se transforma en procoagulante; las plaquetas se agrupan, culpa del factor Von Willebrand, y este tapón plaquetario agrupado se une con el factor XII y lo activa, lo que lleva a formar trombina. El factor tisular se une con el VII lo activa y este al IX, formando trombina; se ha visto en algunos modelos que la hemostasia secundaria puede ocurrir inclusive antes de que se adhieran plaquetas (5).

El modelo celular de la hemostasia propuesto por Hoffman et al. El cual se encuentra resumido en la tabla 1 permite describir con mayor precisión el proceso de hemostasia que ocurre en los pacientes *in vivo* se describe en tres fases: iniciación, amplificación y propagación.

### **Iniciación**

Esta fase comienza con la exposición del factor tisular, este se va a unir con el factor VII/VIIa (el factor tisular se encuentra en monocitos y eritrocitos). El factor VIIa activa al factor X y este al factor V. Esta fase se puede inhibir a través de la AT-III, la cual inhibe al factor tisular (6).

### **Amplificación**

FXa y FVa se unen y producen trombina, lo que permite la adhesión de las plaquetas y así estas producen en mayor cantidad FV. Las plaquetas se unen con el FVIII y el FvW y forman el complejo FVIIIa/FvW. De esta manera, se activa la propagación (6).

### **Propagación**

Factor tisular y FVIIIa activan al FIX, este factor se une con las plaquetas y el FVa, lo que produce un aumento importante de la trombina (6).

### **Inactivación**

AT-III se une e inhibe la trombina, la trombomodulina liberada por el endotelio se une con la trombina y activa la proteína C y esta se une con la proteína S, lo que inactiva el FV y el FVIII. (6)

**Tabla 1. Modelo celular de Hoffman *et al.***

Iniciación	Factor Tisular + Factor VIIa, este complejo activa el factor X, el cual activa el factor V. AT-III inhibe esta fase por inactivación del factor tisular
Amplificación	Factor Xa/ Factor Va producen trombina, a la cual se unen plaquetas y forman el complejo Factor VIIIa/ Factor Von Willebrand
Propagación	Factor Tisular y Factor VIIIa se unen a las plaquetas junto con Factor IX y Va, lo que aumenta la producción de trombina
Inactivación	AT-III se une e inhibe la trombina, además la trombomodulina se libera y activa proteína C y S, lo que inactiva factor V y VIII

## Capítulo 2 Fisiopatología de la hemorragia masiva

### Historia del *shock* hemorrágico

Celsio (20 a.C.) describe por primera vez cómo la persona con sangrado importante sufre de cambios de color y temperatura, siendo este el primer reporte de signos y síntomas asociados a un *shock* hipovolémico(7). Sin embargo, iba a transcurrir mucho tiempo hasta que en los inicios del siglo XX se comienza a estudiar el shock como tal; inicialmente, se estudia en busca de una toxina en sangre que llevara a la reacción inflamatoria produciendo una respuesta sistémica, se creyó que la toxina que producía esta hipotensión y estado en general podría ser más bien la histamina, pero luego se determinó que este no era el causante real del problema (8).

De 1920 a 1930, Blalock comienza por describir que la causa del *shock* la pérdida de la volemia, lo que llevaba a un fallo en la vasculatura periférica, y aquí es donde se deriva la intención de realizar el manejo inicial con restauración del volumen en el caso del *shock* hipovolémico (7).

## 2.1 Fisiopatología del shock

El *shock* se define como un estado en el que la entrega de oxígeno a nivel tisular no es adecuado y supera la demanda de este, lo cual lleva a un desbalance entre la entrega y la demanda y ocasiona que la célula a utilizar la producción de energía a través de los mecanismos anaeróbicos con producción de lactato. Este desbalance genera una serie de respuestas homeostáticas para lograr preservar la función orgánica, que implican en el paciente consecuencias hemodinámicas y comorbilidades (8). Existen 4 tipos de *shock*:

1. Cardiogénico
2. Obstructivo
3. Distributivo
4. Hipovolémico

El *shock* secundario a una hemorragia es un tipo de *shock* hipovolémico en el cual el desbalance ocurre por alteraciones en la entrega de oxígeno secundario a volumen y pérdida de hemoglobina (la hemoglobina es el principal encargado del transporte de oxígeno a través del torrente sanguíneo y, de esta manera, lograr llevarlo a los tejidos distales). Estos cambios llevan al paciente a presentar un estado de desbalance metabólico con implicaciones fisiológicas (8).

El estado de *shock* produce alteraciones celulares que llevan a la liberación de ácido láctico a través de la producción de energía, por medios anaeróbicos; a su vez, la producción de fosfatos inorgánicos y radicales libres de oxígeno. En un nivel más molecular, se pueden observar la producción de alarminas y ADN mitocondrial, el cual se expone también a células inmunológicas, que reaccionan produciendo una respuesta inflamatoria sistémica (8). Posteriormente, la caída de ATP va llevando a la célula al camino de la apoptosis, lo cual genera necrosis de los tejidos orgánicos y falla multiorgánica.



Desde el punto de vista hemodinámico, la hipovolemia lleva al estado de *shock* por hipoperfusión, a lo que sistémicamente se responde con vasoconstricción y aumento de la frecuencia cardíaca; esto para tratar de perfundir el tejido más distal y de mantener el gasto cardíaco necesario para la supervivencia. Si en definitiva no se logra mantener la perfusión, el paciente presenta falla de distintos órganos tales como intestino, riñón, hígado o, en casos más severos, miocardio y tejido cerebral (8). A su vez, la caída de oxígeno causa lesión en endotelio (endoteliopatía), lo que lleva como efecto secundario la pérdida del glicocalix (7).

El sistema hemostático sufre cambios en zona de lesión vascular, se vuelve procoagulante; sin embargo, en zonas distales se observa un aumento de fibrinólisis (es probable que esto ocurra para tratar de que no se produzcan microtrombos)(8). Hay algunos factores iatrogénicos que empeoran el estado basal del paciente, como resucitación basada en cristaloides, debido a que lleva a coagulopatía dilucional, lo cual se refiere a disminuir la concentración de hemoglobina y factores de coagulación en el volumen plasmático circulante, acidosis hiperclorémica secundaria al uso de soluciones salinas al 0,9% o, inclusive, hipotermia perpetuada por la infusión de soluciones frías (8).

Al final, si no se da un manejo temprano, se va a observar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el cual se sigue de una respuesta antiinflamatoria compensatoria con características de ambas cascadas, llevando a una regulación al alta, lo que produce una respuesta más marcada a los estímulos de cualquiera de las dos respuestas (8).

El reconocer y dar manejo al *shock* hemorrágico es un punto clave, ya que el tiempo aproximado entre que ocurra el inicio del *shock* y la muerte suele ser de 2 horas. La labor de los profesionales en anestesiología es lograr revertir la deuda de oxígeno antes de que el *shock* sea irreversible. Es importante que, al evaluar un paciente con *shock* hemorrágico, la hipotensión no es un signo adecuado para realizar el

diagnóstico, porque la es un signo tardío, ya que requiere una pérdida del 30% de la volemia (8).

## **2.2 Fisiopatología de la coagulopatía hemorrágica**

### **2.2.1 Coagulopatía por trauma**

#### **Proteína activa C**

La proenzima de la proteína C circula en el plasma y esta se activa cuando se encuentra con el complejo trombina/trombomodulina (9), y así se inicia el efecto anticoagulante por varios mecanismos:

1. Disminución de la formación de trombina por inactivación de los factores V y VIIIa.
2. Aumento de la fibrinólisis por medio de la inhibición del activador del plasminógeno (6,9).

En los pacientes con trauma, la proteína activa C tiene un rol relevante, ya que se ha logrado determinar un aumento de esta sumada a una disminución del FV y el FVIIIa. Estos hallazgos se han asociado con aumento de la mortalidad de los pacientes con trauma. A pesar de todo, la proteína C solo es una parte de la coagulopatía por trauma y se considera un factor mayor contribuyente.

### **Glicocalix endotelial**

El glicocalix es un grupo heterogéneo de proteoglicanos unidos a una cadena de glucosaminglucanos, siendo el principal proteoglicano el Syndecan 1. Hay muchos factores que alteran el glicocalix, entre ellos:

1. *Shock* por trauma
2. Catecolaminas
3. Hipoperfusión
4. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
5. Uso de cristaloides (6)

El glicocalix es un componente clave en perpetuar la coagulopatía por trauma. Una de las razones es que el glicocalix contiene heparan-sulfato, el cual se libera con la ruptura de esta estructura y eso lleva a autoheparinización (6,9). También aumenta la trombomodulina, se activa en mayor cantidad la proteína C y aumenta la fibrinólisis. Esto forma una reacción en cadena, la cual produce lesión del glicocalix (6).

### **Fibrinógeno**

Es un paso crítico en la formación del coágulo y esto contribuye con la formación de este por medio de 2 mecanismos:

1. Facilita la agregación plaquetaria vía proteoglicano IIb/IIIa
2. Formación de fibrina que estabiliza el coágulo (6).

La caída del fibrinógeno es muy relevante en coagulopatía aguda por trauma, esto ocurre porque su producción disminuye en el paciente con trauma y la hipotermia contribuye. A su vez, aumenta la pérdida por fibrinólisis en el paciente con trauma y hemorragia obstétrica y se potencia con la hemólisis aguda (6,10).

## **Disfunción plaquetaria**

Las plaquetas son una parte cardinal de la hemostasia primaria y esto supera inclusive al fibrinógeno, teniendo un rol del 69% las plaquetas y de 31% del fibrinógeno en la formación del trombo. Los pacientes con trauma suelen tener valores normales cuantitativos, pero de estos un 45% suele tener disfunción plaquetaria y esto ocurre en un 86% de las ocasiones, por una inhibición del ADP. Se conoce como síndrome de de “plaqueta exhausta” este trastorno asociado al trauma produce un aumento de la mortalidad en los pacientes (6,9).

## **Tríada clásica de la muerte (acidosis, hipotermia y coagulopatía)**

El uso de cristaloides en cantidades aumentadas en el pre hospitalario se relaciona con aumento de la mortalidad. Esto porque genera coagulopatía dilucional, además de aumentar la coagulopatía por alterar el glicocalix (6). Se observaron 3 factores que aumentan mucho la probabilidad de coagulopatía por trauma:

1. Administración de cristaloides prehospitalarios
2. Déficit de base menor a 6
3. Hipotermia (6)

La hipotermia, aun en valores entre 30-34° C, se ha visto que no produce alteración plaquetaria, sino que lleva a una disminución de la formación de la trombina. La acidosis es vital porque depleta el fibrinógeno en 34%, disminuye plaquetas en un 51% y disminuye la trombina hasta un 50%. Hay que tratar los 3 elementos de la tríada simultáneamente para disminuir la mortalidad y corregir la coagulopatía por trauma (6,10).

A manera de resumen presentamos la tabla 2 la cual contiene los factores que se asocian a la coagulopatía por trauma.

**Tabla 2. Factores que afectan coagulopatía por trauma**

<b>Factores</b>	<b>Resumen</b>
<b>Proteína C</b>	Presenta un aumento significativo de la proteína C asociado a una disminución del FV y FVIIIa
<b>Glicocalix endotelial</b>	Su ruptura libera heparan-sulfato, aumenta el uso de trombomodulina y mayor activación de proteína C
<b>Fibrinógeno</b>	Hay una menor producción de fibrinógeno secundario a la respuesta inflamatoria y un mayor gasto secundario a hipotermia.
<b>Disfunción plaquetaria</b>	Valores normales cuantitativos; sin embargo, presenta valores cualitativos disminuidos secundario a inhibición de la ADP
<b>Acidosis</b>	Depleta el fibrinógeno, disminuye función plaquetaria y disminuye la trombina
<b>Hipotermia</b>	Lleva a disminución de la formación de trombina

## **Capítulo 3 Hemocomponentes y manejo del banco de sangre**

### **3.1 Producción y manejo de banco de sangre**

La producción y el almacenamiento de los distintos hemocomponentes es una parte clave en la seguridad del banco de sangre y brinda seguridad no solo al receptor sino también al donador. Para lograr mayor seguridad, se busca eliminar del proceso el factor humano, por lo que en la actualidad se busca la automatización de este mediante sistemas computarizados (11).

#### **Recolección**

En la recolección se encuentra la mayor tasa de contaminación microbiana de la sangre donada, por lo que es de mucha importancia el uso y conocimiento de la técnica aséptica correcta por parte del personal que debe recolectar la sangre del donador (11). Antes de realizar la recolección, se debe asegurar que el donador es elegible; esto se realiza a través de una historia clínica, buscando conductas de riesgo para contaminación biológica o visitas a zonas endémicas de enfermedades infectocontagiosas transmisibles a través de las transfusiones sanguíneas. La mayoría de veces se realiza a través de un cuestionario que llena el donador previo a realizar la donación; a su vez, en este punto se debe identificar de manera correcta la sangre que fue donada, para asegurar que no ocurran errores a la hora de la entrega final del hemocomponente (11).

#### **Contenedores de sangre**

Los contenedores de la sangre entera y de sus distintas fracciones tienen cada uno características especializadas. Estos contenedores deben pasar un proceso de aprobación por parte de alguna entidad reguladora, como la FDA en los Estados Unidos. Deben tener como regulación primaria ser libres de pirógenos, estériles y deben de tener un número de lote (11).

## Características

Suelen ser moldeables, flexibles, resistentes al doblarse, transparentes y deben poder resistir a procesos de esterilización, ya sea que se realice con rayos *gamma*, vapor u óxido de etileno. El material más frecuente que se utiliza para su realización suele ser el polivinilcloruro (PVC) o algunos fluoropolímeros. En el caso del contenedor de plaquetas, se requieren algunas características más específicas, una de ellas es que permita el paso de gas a través de la membrana utilizada, esto para permitir el metabolismo de las plaquetas se mantenga a través del tiempo (11).

A su vez, en los otros hemocomponentes se requiere que tolere temperaturas muy bajas, sin presentar fallas al calentamiento del material. Cabe recalcar que al llevar el PVC a temperaturas muy bajas, con valores menores a 20-30 grados Celsius, el PVC se torna muy frágil, similar a un vidrio, con la capacidad de “quebrarse”, por lo que su manipulación debe realizarse con muchísimo cuidado.

Por último la gran mayoría de los contenedores de la actualidad son libres de látex; esto va a permitir utilizarlos en pacientes que son alérgicos este componente; sin embargo, una recomendación por parte de la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB, por sus siglas en inglés) es que se realice un aviso al banco de sangre encargado cuando se realiza la reserva de hemocomponentes de un paciente alérgico al látex para, de esta manera, evitar el uso de materiales que lo contengan (11).

Cada contenedor va a tener una tubuladura cerrada que va a permitir realizar transferencias cerradas a través de distintos contenedores, manteniendo así la asepsia, a través de las distintas transferencias. Una vez realizada la transferencia al nuevo contenedor, se debe sellar con calor la tubuladura y así separar los hemocomponentes; además, se debe saber que en estas tubuladuras restantes queda alguna cantidad pequeña de sangre que se utiliza para la toma de muestras

en caso de reacciones adversas, para confirmar el ABO y RH y realizar pruebas cruzadas con la muestra del receptor (11).

### **Soluciones aditivas y anticoagulantes**

Todo contenedor de sangre total recolectada debe tener un aditivo para asegurar el mantenimiento del hemocomponente a través del tiempo y así disminuir la lesión por almacenamiento, de la cual se hablará más adelante. Las soluciones aditivas van a variar según los diferentes mecanismos utilizados de recolección, automáticos o manuales y, a su vez, dependiendo de las diferentes marcas (11).

En la actualidad, la más utilizada es la CPDA-1, que le permite a los GRE una vida media de almacenamiento de hasta 35 días, aprobado por la FDA. Esta solución tiene 4 componentes:

1. Citrato: va a ser utilizado como el anticoagulante.
2. Fosfato: su función es de *buffer*, para prevenir la acidosis en el hemocomponente.
3. Dextrosa: permite crear energía celular y mantener el metabolismo celular.
4. Adenina: permite tener un sustrato para la creación de ATP celular (11).

### **Procesamiento**

La colección de sangre debe ser de 500 cc y se debe lograr realizar en menos de 10 minutos, esto porque de lo contrario se va a comprometer la recolección de las plaquetas y del plasma fresco congelado. Asimismo, durante la recolección se debe mantener en movimiento la sangre recolectada, para que se distribuya de manera uniforme el aditivo y el anticoagulante con la sangre del donador.

La sangre recolectada se coloca sobre una balanza que, además, tiene una llave que permite abrir y cerrar la tubuladura que viene del donador. Esta balanza se



encuentra cuantificando en peso la cantidad de sangre que se está extrayendo, para así no causar un sangrado mayor al tolerado por el donador por factor humano. En el momento en que se alcanzan los 500 cc en la bolsa colectora, se cierra la llave en la tubuladura, no permitiendo más extracción de sangre y evitando la hipovolemia del donador (11).

¿Cuanto se recolecta?

Lo máximo aceptable es la recolección de 10.5 mL por kg de peso; sin embargo, se suele dar un margen, por lo que la recolección usual es de 450 a 500 mL en la mayoría de casos. Las bolsas colectoras utilizadas vienen ya pre-diseñadas para una cantidad específica, por lo que se debe reconocer la cantidad que se quiere recolectar en cada caso específico y, con esto, decidir qué bolsa colectora utilizar (11).

### **Separación de hemocomponentes**

Una vez se logra obtener la sangre completa, sin leucorreducción por parte del donador, se debe enfriar la sangre hasta una temperatura de 20 grados Celsius. Esto se puede lograr al colocar a una temperatura de 20 grados ambiente y esperar 6 horas aproximadamente, pero en la mayoría de los casos se utiliza un dispositivo de enfriamiento homogéneo que permite el enfriamiento de esta sangre en 2 horas aproximadamente. Antes de realizar la separación, se puede esperar hasta 24 horas como máximo para realizar la separación (11).

Una vez que se logra enfriar la sangre total, continúa la fase de separación, donde se lleva la sangre total a la centrífuga. Aquí se va a realizar una centrifugación a una fuerza G alta inicialmente y así se obtiene la primera separación de dos hemocomponentes, que van a ser los glóbulos rojos empacados (GRE) y el plasma rico en plaquetas. Los GRE son separados y se llevan para su almacenamiento en los congeladores.

El plasma rico en plaquetas va a ser llevado de nuevo a una centrifugación; en este caso, se realiza a fuerza G baja, con la cual se obtiene la separación de las plaquetas y el plasma fresco rico en crioprecipitados. En este punto, se toman las plaquetas y se transfieren a su contenedor específico; se lleva a leucorreducción y luego se va a mantener a temperatura ambiente. Pueden mantenerse como unidades separadas o se pueden almacenar como *pool* de plaquetas.

El plasma fresco rico en crioprecipitados se va a congelar en las primeras 8 horas posterior a la separación del hemocomponente y luego se debe descongelar a una temperatura de 1-6 grados Celsius, a través de un dispositivo que realiza un baño maría. Una vez descongelado, se lleva una vez más a la centrifugadora, donde se va a realizar la última centrifugación a una fuerza G alta y se obtiene la separación final, donde se tiene el plasma fresco congelado (PFC) y los crioprecipitados. El PFC se va a congelar en las primeras 8 horas luego de su separación, para así mantener la función de los factores de la coagulación y se van a tener dos diferentes reservas de PFC a dos distintas temperaturas, una reserva a menos 65 grados Celsius y una reserva a menos 18 grados Celsius. Esta última reserva es la que se usa en caso de emergencia, ya que se puede calentar en 30 minutos. Los crioprecipitados también son tomados y llevados a congelación igual que el plasma fresco congelado (11).

## **3.2 Composición y almacenamiento de los hemocomponentes**

### **3.2.1 Glóbulos rojos empacados**

Este hemocomponente se compone únicamente de glóbulos rojos. Una de sus principales características es su alta concentración de hematocrito (HTO), inclusive mayor a la sanguínea, con un HTO que oscila entre 55%-65% al tener la dilución con el aditivo CPDA-1 (11,12).

El uso de hemoglobina para medir la concentración de glóbulos rojos en una unidad de GRE no es el correcto parámetro para medir la calidad de la unidad, por lo que se recomienda únicamente el uso de HTO como parámetro, esto porque la hemoglobina en los GRE es muy variable. Sin embargo, la FDA emitió el criterio de que el valor mínimo aceptado para cada unidad va a ser el valor de 45 g sin leucorreducción y cuando se le realiza leucorreducción un valor mínimo de 40 g (11).

Los GRE se almacenan a temperaturas de 1-6 grados Celsius, aproximadamente. De esta manera, se pueden almacenar por un tiempo de 42 días, como máximo, el cual varía de centro a centro y en algunos lugares el tiempo tope es de 35 días (11). Una vez que se almacena este componente, se le aplican pruebas de calidad, las cuales se recomienda realizar de manera sistemática, para así lograr mantener buenos controles de calidad con cada unidad. Esto se realiza inicialmente con inspecciones visuales de los GRE; así pues, logra encontrar, de manera visual, contaminación. Se busca encontrar material blanco asociado a grumos de leucocitos, permite detectar hemolisis o grandes coágulos en los GRE lo que no permite la utilización de este hemocomponente (11).

## **Plasma fresco congelado**

El plasma fresco congelado sin crioprecipitados contiene diferentes factores I/ VII / X/ V, proteína C y S , factor Von Willebrand en muy baja cantidad, y antiplasmina, antitrombina III y fibrinógeno en una cantidad que ronda los 200 mg/dL. Cabe recalcar que la cantidad de factor V usual a tener es de 85%; este no es el principal parámetro de calidad del PFC, lo es el factor VIII, del cual se recomienda tener al menos 70 UI/mL (11).

El almacenamiento del PFC va a darse a una temperatura de menos 65 grados Celsius, de esta manera se puede almacenar hasta un tiempo de 12 meses como máximo. Un dato muy relevante es que, en el caso del PFC, se recomienda la recolección de donadores hombres o de mujeres nulíparas, lo cual se explicará más adelante (11).

## **Plaquetas**

Las plaquetas se almacenan en *pools* de alrededor de 8-10 unidades, cada unidad de plaquetas tiene 35-40 mL (11). Las plaquetas tienen algunas características únicas; su aditivo utilizado suele ser diferente y usualmente tiene bicarbonato de sodio, fosfato y dextrosa. Hay que recalcar que las plaquetas son metabólicamente activas, por lo que continúan usando procesos de glicolisis y fosforilación oxidativa, para poder mantenerse íntegras y así conservar su función.

Debido a estas características propias del hemocomponente, se requirió realizar un contenedor muy específico, que le permita tener un intercambio gaseoso. De esta manera, se puede mantener su metabolismo a través de la fosforilacion oxidativa y así lograr disminuir la vía de la glicolisis que aumenta la producción de lactato, lo que va a disminuir la acidosis en las plaquetas, la cual puede llegar hasta valores de pH de 6.2 a 22 grados Celsius (11).

Como característica de almacenamiento, se vio que la recuperación en vivo de plaquetas es superior si se almacenan a temperaturas de 20-24 grados Celsius. Uno de sus grandes problemas es la probabilidad de contaminación bacteriana que puede ocurrir secundario a su almacenamiento a esta temperatura, esto lleva a que su tiempo de almacenamiento sea mucho menor, con un máximo de 5 días en los Estados Unidos y de 7 días en la Unión Europea.

Otra recomendación para el almacenamiento de las plaquetas es que se encuentren agitándose de manera constante. No se recomienda mantenerlas sin agitar por más de 24 horas (11).

### **Crioprecipitados**

Los crioprecipitados se encuentran en unidades de 15 mL cada uno, aproximadamente. Se suelen almacenar en *pools*, los cuales son alrededor de 6-8 unidades. Para almacenarse, trabajan muy similar al PFC, con una congelación de alrededor de menos 18 grados Celsius y así se logran mantener por 12 meses y hasta 36 meses, con temperaturas menores a 35 grados Celsius (11).

Su composición se caracteriza por contener FVIII, fibrinógeno, factor Von Willebrand, factor XIII y fibronectina. Al igual que el PFC, su parámetro de calidad es el FVIII, que debe ser al menos de 80 UI por cada unidad, y cada una contiene un aproximado de 250 mg de fibrinógeno (11).

Como característica relevante, el crioprecipitado una vez que se calienta, debe utilizarse en las primeras 6 horas. Esto porque a temperatura ambiente hay una caída importante de la función del FVIII, la cual disminuye hasta en un 30% 6 horas luego de descongelarlo y, por esta misma razón, no se puede volver a congelar (11,13).

**Tabla 3. Características y almacenamiento de los hemocomponentes**

<b>Hemocomponente</b>	<b>Características</b>	<b>Almacenamiento</b>
<b>Glóbulos rojos empacados</b>	Hematocrito que oscila entre 55-65%, solución aditiva CPDA-1	Temperatura de almacenamiento a 1-6° C almacenamiento de hasta 42 días. Almacenamiento en unidades de 250 cc
<b>Plasma fresco congelado</b>	Contiene F I/X/V/VII/VIII proteína C y S, FvW y fibrinógeno	Temperatura de almacenamiento a -18° C almacenamiento de hasta 12 meses. Almacenamiento en unidades de 250 cc
<b>Concentrados plaquetarios</b>	Contiene plaquetas sin fibrinógeno	Almacenamiento a temperatura ambiente por 5-7 días, bolsa de almacenamiento que permite intercambio gaseoso. Unidades de 35-40 cc o <i>pool</i> con 6-8 unidades
<b>Crioprecipitados</b>	Contiene F VIII/ XIII, fibronectina, FvW y fibrinógeno	Temperatura de almacenamiento a -18°C por 12 meses. No se puede volver a congelar una vez descongelado. Unidades de 15 cc, <i>pool</i> con 6-8 unidades

## Capítulo 4 Manejo de hemocomponentes en el transoperatorio

### 4.1 Glóbulos rojos empacados: indicaciones y uso clínico

La anemia en el transoperatorio y, en general, en el perioperatorio se asocia con un franco aumento de la morbilidad y mortalidad del paciente. El transfundir también se asocia con complicaciones, por lo cual se debe buscar la indicación correcta para la transfusión (13).

En el 2014, un estudio observacional de Shander *et al.* realizó una actualización sobre mortalidad en los pacientes con anemia que declinaron transfusiones por cualquier motivo. La mortalidad aumentó francamente cuando la hemoglobina era menor a 7 g obteniendo valores de:

- 5,1 – 7,0 g/dL: mortalidad del 9,2%
- 3,1 – 5,0 g/dL: mortalidad del 26,7%
- < 3,0 g/dL: mortalidad del 62,1%

Sin embargo, los valores entre 7,1 – 8,0 g/dL tendrían una mortalidad del 0,9% (13).

### Fisiopatología de la anemia y la mortalidad

La fórmula de concentración arterial de oxígeno es:

$$CaO_2 = (Hb \times 1,3 \times SatO_2) + (0,0031 \times PaO_2)$$

Si se analiza la fórmula anterior, se observa que el oxígeno asociado a la hemoglobina es el principal determinante de la concentración arterial de oxígeno, esto porque la mayor concentración de oxígeno viaja en sangre hacia el tejido asociado a una proteína (hemoglobina), mientras que la otra parte de la ecuación es el oxígeno disuelto en la sangre, dando un pequeño aporte de tan solo un 0,0031,

el cual es un porcentaje bajo del contenido sanguíneo arterial de oxígeno. La hemoglobina es el elemento pivote para el transporte de oxígeno hacia los tejidos, por lo que pensar en una relación entre la mortalidad y la disminución de hemoglobina es tan solo algo lógico y esperable (13).

#### **4.1.1 Generalidades del uso de glóbulos rojos empacados**

Durante muchos años, se tuvo como gatillo de transfusión el valor de hemoglobina en 10 g/dL. Sin embargo, el uso de transfusiones de glóbulos rojos empacados se asocia con aumento de complicaciones y efectos adversos que aumentan francamente en relación con la cantidad de hemocomponentes que se transfundan, las cuales se van a discutir posteriormente (14,15).

En la actualidad, se conoce como comportamiento liberal de transfusiones cuando se buscan valores de hemoglobina mayores a 10 g/dL, y restrictivo cuando el gatillo para transfusión es de 7 g/dL. Se debe recalcar la importancia de evaluar clínicamente al paciente. La mayoría de guías recomiendan usar un *trigger* de transfusión restrictivo, con valores de hemoglobina en 7 g/dL como gatillo transfusional y así disminuir efectos adversos (14–16). Hay 3 escenarios en los que no se recomienda el comportamiento restrictivo:

1. Pacientes con anemia sintomática.
2. Cardiopatía isquémica.
3. Protocolos de transfusión masiva.

En estos pacientes, el uso de una terapia transfusional liberal demostró mayor sobrevida(13). Asimismo, los protocolos de manejo sanguíneo del paciente de fundamentan en 3 pilares:

1. Diagnóstico y manejo de anemia preoperatoria.
2. Disminución de pérdida sanguínea perioperatoria.
3. Mejorar la tolerancia a la anemia perioperatoria. (13)



Con respecto a la anemia preoperatoria: recomienda en guías europeas el valorar al paciente al menos 4 semanas preoperatorio y optimizar la hemoglobina. La anemia ferropénica continúa siendo en la actualidad la principal causa de anemia. El uso de hierro endovenoso preoperatorio disminuye la necesidad de transfusiones transoperatorias en el escenario de anemia ferropénica. En las mujeres embarazadas con anemia, el uso de hierro disminuye en un 70% el riesgo de anemia materna y esto, a su vez, disminuye el número de unidades transfundidas en el perioperatorio (13).

La reducción de pérdida sanguínea transoperatoria es un componente multimodal afrontado por anestesiólogos y cirujanos como un equipo. En el preoperatorio, es muy importante el buen manejo de la antiagregación plaquetaria y anticoagulantes para disminuir el riesgo de sangrado. Transoperatorio, la anestesia neuroaxial demostró disminución en sangrado; se debe buscar corregir la hipotermia en el paciente, ya que esto produce disfunción plaquetaria. El uso de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas disminuye la cantidad de sangrado transoperatorio. El uso de terapias antifibrinolíticas como los inhibidores de la lisina disminuyen el sangrado transoperatorio y postoperatorio, con pocos efectos adversos graves (13).

Para optimizar la tolerancia a la anemia, es necesario realizar un plan específico para cada paciente, definiendo un gatillo de transfusión individualizado, estableciendo un estimado de sangrado permisible y realizar transfusiones de una unidad en una unidad, valorando la necesidad de continuar la transfusión clínicamente (13).

#### **4.1.2 Manejo de transfusión de glóbulos rojos empacados**

Según las distintas guías revisadas, se recomienda un comportamiento restrictivo para la transfusión de los glóbulos rojos empacados, teniendo como meta el valor de hemoglobina de 7 g/dL. Las distintas guías varían sus valores, según se detalla a continuación. En la tabla 4 al final del capítulo tenemos un resumen de las indicaciones de GRE

La Guía de la Sociedad Americana de Anestesiólogos recomienda:

- La transfusión de GRE cuando se encuentra una hemoglobina menor a 7 g/dL. Cuando se encuentra entre 7-10 g/dL, se recomienda su uso ante signos de hipoxemia tisular o daño a órgano blanco y se recomienda transfundir de una unidad en una unidad.
- Edad de glóbulos rojos empacados no afecta el resultado del paciente transfundido.
- No recomiendan transfusiones con valores mayores a 10 g/dL (17).

La guía de la Asociación Americana de los Bancos de Sangre:

- Recomiendan el uso del manejo restrictivo, transfundir cuando hemoglobina es menor a 7 g/dL en pacientes hemodinámicamente estables.
- En pacientes con enfermedad cardiovascular y para cirugías ortopédicas o cirugía tórax cardiovascular, recomienda subir el gatillo a 8 g/dL.
- Se recomienda el uso de glóbulos rojos empacados en cualquier momento de su almacenamiento mientras se encuentren dentro del tiempo estándar para su uso, según la Asociación Americana de Bancos de Sangre, que es de 35 días como máximo (18,19).

Estos valores se basan en muchos estudios que han demostrado claramente que el uso de comportamiento restrictivo de transfusión se asocia con una menor

mortalidad y morbilidad en los pacientes a corto y mediano plazo (disminución de mortalidad en el hospital de 30 días), incluso algunos estudios se aventuran a informar lo mismo hasta a un 1 año, y también una disminución en el tiempo de hospitalización, aplicando inclusive para el uso de una unidad de glóbulos rojos empacados (18).

### **Frankfurt 2018**

La transfusión de glóbulos rojos empacados en unidad de cuidados intensivos (UCI) se recomienda si el paciente se encuentra hemodinámicamente estable, con valores de hemoglobina de 7 g/dL. En seis estudios no se vio diferencia en la mortalidad, pero sí disminuyó en el número de unidades utilizadas (20).

Cirugía cardíaca: se recomienda gatillo de 7,5 g/dL. En 8 estudios se observó una disminución de 23,3% de pacientes transfundidos versus en comportamiento liberal y se demostró la disminución de 0,87 unidades sin diferencias en la mortalidad (19,20).

Fractura de cadera: recomiendan el uso de *trigger* de 8 g/dL si hay otros factores de riesgo cardiovasculares. No hay diferencia en mortalidad del comportamiento liberal versus el restrictivo, pero sí un menor número de unidades transfundidas inclusive hasta 60 días postoperatorio (20).

Sangrado digestivo alto: se recomienda el uso de valores de hemoglobina entre 7-8 g/dL, si el paciente está hemodinámicamente estable. En el manejo perioperatorio versus en unidad de cuidados intensivos se debe diferenciar, inclusive se recomienda un gatillo de 8 g/dL, demostrando mejoría en la mortalidad mientras que en la unidad de cuidados intensivos se usan límites de 7 g/dL (20).

En un metaanálisis de unidad de cuidados intensivos versus perioperatorio, se recomienda en el perioperatorio, a diferencia de unidad de cuidados intensivos,

tratar de utilizar el valor de 8 g/dL como gatillo de transfusión no basado en evidencia lo suficientemente robusta, por lo que no es una recomendación fuerte, pero se recomienda investigar este objetivo (21).

#### **4.1.2.1 Técnicas de medición de hemoglobina**

Un estudio del 2019 buscó comparar entre hemoglobina de laboratorio, hemoglobina en gases arteriales y hemoglobina en el punto de cuidado (I-STAT) (22). El estudio observacional prospectivo y multicéntrico se realizó en Jackson Florida y su objetivo principal era conocer la diferencia entre los cambios entre hemoglobina de I-STAT, gases arteriales y laboratorio.

Se observó que la variación de los cambios fue de más o menos 1 g/dL, cuando se compara la hemoglobina de laboratorio, I-STAT y gases arteriales. Caídas mayores a 0,5 g/dL en cualquiera de las tres indica que la hemoglobina de laboratorio va en disminución, pero no correlaciona con el valor exacto de hemoglobina (22).

Todas las guías mencionadas en este trabajo utilizan como método de medición de hemoglobina laboratorio. En el ambiente perioperatorio se utiliza la hemoglobina de gases arteriales y no se debe dejar en perspectiva que tienen una variación de más o menos 1 g/dL en relación con la de laboratorio (23).

La *Revista de Anestesia y Reanimación Española* en un artículo, menciona que los valores de hemoglobina en I-STAT, gases arteriales y en Hemocue no es válida como gatillo de transfusión, porque se relaciona solo con un 51 a 56% de los valores reales de hemoglobina de laboratorio (24). Con base en la información anterior, se debe especificar que el único valor de hemoglobina válido como gatillo de transfusión es el de laboratorio y no se puede sustituir por ningún otro.

#### **4.1.3 Outcomes y duración del almacenamiento de los glóbulos rojos empacados**

Las transfusiones de glóbulos rojos empacados (GRE) son muy comunes en pacientes con enfermedades críticas, por lo que se debe conocer la manera correcta de utilizarlos, así como algunas de sus características más relevantes, para mejorar la sobrevida de estos pacientes (25).

Se sabe que existe un concepto de mucha importancia en los bancos de sangre que se conoce como “lesión de almacenaje” y se refiere a los cambios estructurales, bioquímicos y metabólicos que sufren los GRE a través del tiempo de almacenaje. Esto no solo lleva a daño en el glóbulo rojo como tal, sino que el uso de estas unidades en los pacientes críticos también puede llevar a aumentar su mortalidad. Este tema ha sido debatido y ha sido estudiado, lo cual trata de resumir en este capítulo (25).

En la actualidad, los bancos de sangre a nivel mundial utilizan el almacenamiento de GRE para un máximo de 42 días. Esto puede variar de lugar a lugar, siendo en algunos otros lugares un límite menor. Esto va a depender de las soluciones aditivas utilizadas en los GRE y de las políticas de banco de sangre adoptadas en cada centro.

Una vez se realiza la solicitud de GRE, se trata de realizar las pruebas cruzadas del paciente con los GRE, pero se buscan los más antiguos que tenga el banco de sangre y que aún estén dentro del tiempo de utilización. Esto se lleva a cabo como parte del protocolo del banco de sangre, con el fin de maximizar los recursos que se tienen y de perder la menor cantidad de GRE posibles. Esta práctica se ha cuestionado por parte de un grupo de médicos, quienes consideran que la lesión de almacenaje en estas unidades podría estar llevando a aumentar la mortalidad en los pacientes críticos.

El estudio TRANSFUSE se realizó en 2017, con el fin de identificar si en la población en la que se usaba un protocolo de transfusión clásico aumentaba la mortalidad vs. los pacientes en los que se utilizaba un protocolo de transfusión de unidades más frescas (25). Se trató de un estudio multicéntrico, randomizado, a doble ciego, llevado a cabo en 59 unidades de cuidados intensivos, en diferentes lugares del mundo (42 Australia, 8 Nueva Zelanda, 6 Irlanda, 2 Finlandia y 1 Arabia Saudita).

Solo se valoraron pacientes mayores de 18 años que debían estar en la unidad de cuidado intensivo por un tiempo mayor a 24 horas. Se excluyeron todos los pacientes con expectativas de vida menores a 24 horas, paciente en postoperatorio de cirugía cardíaca y a todos los pacientes con transfusiones previo al ingreso a la unidad de cuidado intensivo. Se aleatorizaron dos grupos, el de transfusión de GRE frescos vs. el de GRE clásico o estándar. Fue un estudio de 4.919 personas entre 2012 y 2016, y la transfusión promedio en los grupos fue de 4-6 unidades por cada grupo.

El resultado primario era valorar mortalidad a 90 días entre ambos grupos. Este resultado mostró que no hay diferencias en ambos grupos, inclusive luego de ajustar por edad de los pacientes los datos. Tampoco hubo diferencias en mortalidad a los 28 días. La única diferencia observada fue un menor número de reacciones febriles no hemolíticas, la cual se decidió ajustar utilizando la edad de los pacientes y luego del ajuste no se observó diferencia entre ambos grupos (25).

La conclusión final del estudio es que realmente no hay beneficios entre el uso de GRE frescos versus el protocolo clásico del banco de sangre y el uso exclusivo de unidades frescas que lleva a una mayor pérdida de unidades en este. Este estudio fue clave para la toma de la decisión de la Sociedad Americana de Bancos de Sangre (AABB) de colocar en sus guías que no se recomienda el uso de GRE exclusivamente frescos en los pacientes, sino que se continúe con el uso de protocolos estándar por parte de los bancos de sangre (25).

En las guías de la ASA sobre el uso de hemocomponentes del 2015, previo a este estudio, se menciona que el comité creador de las guías no se pone de acuerdo sobre si es necesario el uso de GRE frescos, pero luego aclaran que, como guía, recomiendan el uso de GRE sin considerar el tiempo de almacenamiento (17). Por su parte, La AABB emitió una recomendación en el 2018 de utilizar los GRE sin necesidad de valorar el tiempo de almacenamiento de estos, lo cual se basa en el estudio TRANSFUSE y un metaanálisis de 13 estudios distintos, donde se vio que no hay diferencia en la mortalidad en el paciente adulto transfundido con GRE frescos vs. GRE antiguos (18,26).

#### **4.1.4 Efectos adversos y complicaciones relacionadas al uso de GRE**

Las complicaciones relacionadas con la terapia transfusional de hemocomponentes se dividen en 2 grupos distintos:

1. Complicaciones infecciosas
2. Complicaciones no infecciosas (15)

Las complicaciones infecciosas son en general para cualquier hemocomponente y se relacionan con la sobreinfección del donador al momento de la donación. Esto llevó a los bancos de sangre a tomar medidas para la búsqueda activa de sangre que fue donada y se encuentra contaminada. Parte de esta búsqueda es la utilización de pruebas de detección de microorganismos en la sangre que fue donada, aun en pacientes que no presentan factores de riesgo ni clínicamente tienen una infección en el momento de la donación (13).

#### **Complicaciones infecciosas**

Las complicaciones infecciosas son las más infrecuentes. La desventaja es que muchas son mortales en pacientes en situaciones críticas y algunas se hacen crónicas y conllevan a una disminución en la calidad de vida de los pacientes. La

razón por la que la incidencia de estas complicaciones es baja es secundaria a la cultura del banco de sangre de buscar de manera activa la contaminación de donaciones de sangre total. Las complicaciones más frecuentes son:

- Hepatitis B, incidencia de 1: 280.000
- Hepatitis C, incidencia de 1: 1.100.000
- VIH, incidencia de 1: 1.500.000
- HTLV y CMV, incidencia de 1: 3.000.000 (15)

¿Como se ha logrado la disminución de complicaciones infecciosas de las transfusiones? La respuesta es el uso de pruebas de tamizaje para la sangre total donada y también el uso de leucorreducción en pacientes inmunocomprometidos. Existe un grupo de infecciones que son realmente poco frecuentes, tales como:

1. Malaria, incidencia de 1: 4.000.000
2. Babeiosis, incidencia de 1: 4.000.000
3. Toxoplasmosis, su riesgo se desconoce, es probable en pacientes inmunocomprometidos
4. Enfermedad de Chagas, su riesgo se desconoce, es probable en pacientes inmunocomprometidos.
5. Enfermedad de Creutzfeld- Jacob, incidencia muy poco frecuente, no hay tamizaje, no hay tratamiento, el rol de leucorreducción y filtración se desconoce. Se recomienda diferir donadores que se presenten de zonas endémicas. (15)

En la actualidad, el agente de mayor preocupación por parte de la AABB es el de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (15).



## **Complicaciones no infecciosas**

Estas son las más frecuentes y son hasta 10.000 veces más probables que las complicaciones infecciosas, y en estas el rol del médico tratante sí es muy relevante, ya que parte de su papel es buscarlas de manera activa y, una vez que ocurran, realizar el reporte al banco de sangre y dar el manejo de la complicación (27). Las más relacionadas con el uso de GRE son las siguientes.

### **Reacción hemolítica (incidencia de 1:10.000-1:80.000)**

Lo recomendado es un manejo sanguíneo adecuado y compatible ABO. Esto ocurre en pacientes con anticuerpos previos por exposición. Los síntomas frecuentes son fiebre, escalofríos, dolor abdominal y anuria (27). La incompatibilidad ABO juega el rol preponderante, hay otras causas para esta complicación como son algunas respuestas inmunes a la transfusión.

Existen varios factores que llevan a hemólisis no necesariamente inmune, algunas de ellas ocurren por dilución inadecuada de los GRE. Hoy en día, la única solución autorizada para la dilución de GRE es la solución salina al 0,9% (27).

### **Transfusión incorrecta (incidencia de 1:14.000-1:38.000)**

Es la más frecuente de las complicaciones, suelen reportarse poco. Se intentan diseñar sistemas que con tecnología no permitan realizar la transfusión a menos que tenga todo el *standard* que corresponde (27).

### **Alloinmunización (incidencia 2-40%)**

Se desarrolla predominantemente en los pacientes que son trasfundidos de manera crónica, solo en un 2-8%. Esto ocurre por antígenos que no son ABO ni Rh si observamos la comparación de aloinmunización que ocurre con el Rh el cual se desarrolla inmunización en un 30-80% de los expuestos, se nota que se mucho mas infrecuente.

El grupo que más presenta aloinmunización corresponde a los pacientes con drepanocitosis, pudiendo alcanzar inclusive tasas de hasta un 40% (27).

## **Inmunomodulación asociada a la transfusión**

En los años 70 se comenzó a hablar de la modulación inmune asociada a la transfusión de glóbulos rojos empacados y se vio con una mejor supervivencia del riñón trasplantado en sujetos sometidos a trasplante renal (28). Se observó que no era beneficioso a largo plazo, sino que era un factor de mayor morbilidad en los pacientes transfundidos, así como aumento del porcentaje de recurrencia de cáncer, infecciones asociadas a sujetos transfundidos. Es una complicación que se suele sobrevalorar, pero que se puede presentar en muchos de estos pacientes (28). El uso de leucorreducción para disminuir la probabilidad de inmunomodulación es muy controversial, por lo que su uso no se recomienda de manera rutinaria (28).

## **TACO (incidencia 1-10%)**

Es un síndrome caracterizado por disnea asociada a taquicardia e HTA que ocurre 6 horas posterior a la transfusión de hemocomponentes. Hay evidencia de sobrecarga de volumen en rayos X y signos clásicos de insuficiencia cardíaca congestiva al examen físico (28).

La incidencia de 1-10%, pero actualmente se maneja el número de 3-5,5% en sujetos sanos. Es la causa actual principal de mortalidad asociada a transfusión, llegando a ser de hasta un 55% de todas las fatalidades asociadas a esta (28,29). En un estudio de casos y controles del 2017 se buscaron factores de riesgo para TACO:

- ERC, falla del ventrículo izquierdo previa
- Uso de beta bloqueadores
- Cirugía de emergencia
- Uso de cristaloides transoperatorio (29)

Se sabe que, a pesar del uso cuidadoso de líquidos y manejo de volumen, puede ocurrir TACO en los pacientes, por lo que su fisiopatología es, aun hoy en día, un misterio. Se cree que existe factor inflamatorio que afecta al paciente (se asocia con mayor frecuencia cuando se realizan esquemas mixtos de hemocomponentes versus glóbulos rojos empacados solos), inclusive algunos tienen reportes de reacciones febriles asociadas al TACO (29). Los pacientes que desarrollan esta complicación van a tener un mayor tiempo de VMA en UCI y mayor estancia hospitalaria con una menor sobrevivida.

**Tabla 4. Resumen de indicaciones de GRE**

Guía	Gatillo de transfusión	Edad de GRE
Asociación Americana de Bancos de Sangre	Paciente no cardíopata 7 g/dl Paciente cardíopata 8 g/dL	No hay diferencia en morbilidad sin importar el tiempo de almacenamiento de los GRE
Sociedad Americana de Anestesiólogos	Paciente no cardíopata 7 g/dL Paciente cardíopata 10 g/dL	No hay diferencia en morbilidad sin importar el tiempo de almacenamiento de los GRE

## 4.2 Plasma fresco congelado

### 4.2.1 Indicaciones de uso de plasma fresco congelado

Las indicaciones históricas del plasma fresco congelado han sido tres:

1. Para prevenir el sangrado (profiláctico)
2. Para detener el sangrado (tratamiento)
3. Para recambio plasmático(30)

En el 2009, en el Reino Unido, se documentó la colocación de plasma fresco congelado a 43% de pacientes, sin sangrado clínico relevante. Es necesario recordar algunos detalles básicos del plasma fresco congelado para poder hacer referencia a sus indicaciones (30).

El PFC es el hemocomponente que se depleta de leucocitos y se congela para lograr mantener los factores de la coagulación sin degradarse(30). El factor VIII es el más lábil de los factores de la coagulación y es el control de calidad del banco de sangre, con al menos 70UI/mL de factor VIII en al menos 75% del plasma fresco congelado. Esto hace que el plasma fresco congelado se coloque en un máximo de 4 horas luego de que se calentó a temperatura ambiente y se puede devolver una única vez, solo si se hace en los primeros 30 minutos luego de haber sido solicitado (30). Según las guías de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA), para manejo del sangrado transoperatorio se hacen varias recomendaciones:

1. Evaluar, en conjunto con el equipo quirúrgico, el sangrado microvascular por coagulopatía para alertar sobre la posibilidad de coagulopatía y la toma de decisiones.
2. Antes de transfundir plasma fresco congelado, tomar unas pruebas de coagulación *standard* y/o pruebas viscoelásticas, si hay tiempo y si es posible.

3. En transfusión masiva, se usan protocolos de transfusión masiva con relaciones de glóbulos rojos empacados y plasma fresco congelado.
4. Manejo de púrpura trombocitopénica trombótica y deficiencia antitrombina III (17).

Según ASA, las indicaciones para el manejo de PFC en el perioperatorio son las siguientes:

1. Sangrado microvascular con INR mayor a 2,0 sin heparina.
2. Para cuando se ha perdido un volumen sanguíneo completo (70ml/kg) y no se puede tomar pruebas de coagulación.
3. Reversión de warfarina urgente y no hay otros tratamientos disponibles(17)

Por otra parte, no se indica el PFC en las siguientes indicaciones:

1. INR y TPTa normales.
2. Para aumento de volumen y concentración de albumina (17)

La dosis que actualmente se manejan para uso de plasma fresco congelado son de 20 cc/kg y se recomienda dosificar con parámetros objetivos, ya sea pruebas de coagulación o el *standard* de manejo actual, que son las pruebas viscoelásticas. La meta es lograr recuperar el 30% de factores de coagulación.

A manera de resumen de las indicaciones de PFC se realiza la tabla 5.

#### **4.2.2 Efectos adversos y complicaciones relacionados con el uso de plasma fresco congelado**

Los hemocomponentes no son un tratamiento inocuo, como tal el plasma fresco congelado también tiene sus complicaciones. Se recuerda que hay dos tipos de complicaciones, las infecciosas y las no infecciosas. Las complicaciones infecciosas se mencionan en el apartado 4.1.3.

## **Complicaciones no infecciosas asociadas con el uso de plasma fresco congelado**

### **Reacciones hemolíticas ABO (incidencia de 1:10.000-1:50.000)**

Se debe recordar que el manejo del sistema ABO con el uso de plasma fresco congelado es completamente distinto a cuando se utilizan los glóbulos rojos empacados. La incidencia de incompatibilidad asociada al uso de plasma fresco congelado no compatible es mucho menor que con unidades de glóbulos rojos empacados (27).

Aquí a diferencia de lo glóbulos rojos empacados, el donador universal son las unidades AB, mientras que el receptor universal es O. Esto porque el AB no contiene anticuerpos anti-A ni anti-B, por lo cual no va a hacer reacción con ningún grupo sanguíneo, mientras que los grupos O manejan ambos anticuerpos (anti-A y anti-B)(27). En la actualidad, el plasma fresco congelado de pacientes O se reserva únicamente para pacientes cuyo grupo es O, por el riesgo de producir reacciones hemolíticas en cualquier otro (27).

### **Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI) (incidencia 0.005-15%)**

El TRALI es una causa importante de morbilidad y mortalidad asociada a la transfusión de hemocomponentes. Se describió inicialmente en 1951 y se comienza a ver como una complicación clínica por separado hasta 1983, y es hasta el 2004 que se definió como un ente clínico, en un congreso internacional en Toronto, Canadá. La incidencia de esta complicación es muy variable y va desde el 0,005% al 15% por transfusiones sanguíneas (31).

La incidencia en la población críticamente enferma es de 50-100 veces mayor, y en el perioperatorio la incidencia tiene un rango que va desde el 0,1% al 38% por transfusión. Cabe recalcar que estas incidencias vienen en franca disminución desde el 2003, secundario a la disminución de las transfusiones de plasma fresco congelado de manera innecesaria, siendo esta la mayor medida para el manejo del TRALI (31).

### **Definición y diagnóstico**

Según el consenso del 2004 en Canadá, el TRALI se definió como:

Una lesión pulmonar aguda (hipoxemia con índice PAFI menor a 300 mmHg aire ambiente con radiografía de tórax con infiltrados bilaterales) que ocurre 6 horas después de completar una transfusión de hemocomponentes sin otros factores de riesgo para lesión pulmonar aguda y sin signos de edema pulmonar hidrostático. (31)

Cabe recalcar que si hay factores de riesgo para lesión pulmonar aguda, se debe nombrar posible TRALI (directos: aspiración, edema postobstrucción y contusión pulmonar; indirectos: sepsis, *shock*, trauma, circulación extracorpórea y pancreatitis). Como se puede apreciar, el diagnóstico es muy clínico y se soporta con laboratorios y gabinete de ser necesario (31).

Los síntomas más frecuentes son disnea, hipoxemia, taquipnea, hipotensión y fiebre. La ecografía al lado del paciente (POCUS) va a permitir hacer el diagnóstico diferencial al encontrar una fracción de eyección mayor a 45% y ausencias de disfunciones diastólicas significativas, BNP mayor a 1.000 y ProBNP a 4.000 ayudan a descartar el diagnóstico (31). La fisiopatología del TRALI es única y se considera que tiene 2 fases:

- La primera fase: intrínseca del paciente y se relaciona con la migración de neutrófilos al endotelio de la microvasculatura del pulmón, donde permanecen en espera hasta que llega a la segunda fase. Además, aquí se observa aumento de IL-8 / IL-1 / alfa-1-antitripsina, llevando esto a aumento de nicotinamida adenina dinucleótido fosfatasa (NADPH).
- La segunda fase: ocurre al transfundir anticuerpos que se unen con los neutrófilos que se encontraban en el endotelio y esto lo activa, liberando citoquinas y sustancias vasoactivas que llevan a una fuga capilar teniendo como resultado edema pulmonar aquí se oxida la NADPH). También hay una interacción plaqueta neutrófilo que tiene un rol importante (31).

Existen dos tipos de TRALI:

- TRALI mediado por anticuerpos. Ocurre cuando se transmiten HLA-1 y HLA-2 de otra persona pasivamente y reaccionan contra el antígeno del receptor, activando los neutrófilos del endotelio vascular pulmonar, dando fuga capilar. Esto ocurre también en pacientes sanos que se transfunden.
- TRALI no mediado por anticuerpos. Ocurre cuando citoquinas y mediadores proinflamatorios se acumulan en el hemocomponente durante el proceso de almacenamiento. Estas se unen a receptores, principalmente CD40, lo cual libera sustancias proinflamatorias. Otra posible causa es que se encuentran macropartículas (polvo celular), cargadas en su superficie por fosfatidilserina y ARN del donador; los micro ARN llevan a liberación de sustancias inflamatorias a través del parénquima pulmonar, como tromboxano A2 y ácido araquidónico, ácido nítrico y especies reactivas de oxígeno (31).

Esto ocurre usualmente en el paciente crítico, no tanto en el paciente sano. Cabe recalcar que el plasma fresco congelado de pacientes femeninas que han tenido hijos previamente, se asocia con una mayor incidencia de TRALI, más que el plasma



fresco congelado de hombres y mujeres nulíparas. Esto porque tienen un menor número de HLA y anticuerpos antineutrófilos; asimismo, como el elevado número de unidades transfundidas de plasma fresco congelado (31).

#### Tratamiento

No hay un tratamiento específico en este momento para el manejo del TRALI. El oxígeno suplementario se va a necesitar siempre y la ventilación mecánica va a ser necesaria en un 70-90% de los pacientes con TRALI (el uso de ventilación protectora y restricción de líquidos mejora la sobrevida de los pacientes) (31). Lo más importante en el manejo de esta complicación es ser preventivo (haciendo un uso racional del hemocomponente). Por último, es importante recordar los factores de riesgo asociados a las transfusiones:

**Paciente:** alcoholismo crónico, presión pico de VA mayor a 30cmH<sub>2</sub>O, *shock* previo fumado actualmente.

**Quirúrgico:** cirugía cardíaca y tórax, circulación extracorpórea, cirugía trasplante, ortopedia.

**Transfusionales:** volúmenes altos de transfusión anticuerpo positivo HNA y HLA (31).

**Tabla 5. Resumen de recomendaciones del plasma fresco congelado**

Guía ASA	Recomendación	No se recomienda
Sangrado microvascular	INR mayor a 2.0	INR menor a 2.0
Hemorragia masiva y el uso de protocolo de transfusión masiva.	Relación 1:1:1 si no hay pruebas viscoelásticas a mano.	Evitar el uso de protocolo de transfusión si hay pruebas viscoelásticas.

## **4.3 Plaquetas**

### **4.3.1 Indicaciones de los concentrados plaquetarios**

En el 2015, la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) se dedicó a la explicación de unas guías sobre transfusión de plaquetas en las cuales se observó un aproximado 2,2 millones de transfusiones como número total y que la mayoría eran de manera profiláctica, para prevenir sangrados espontáneos en ocasiones en que no son necesarias, debido a que las plaquetas se deben almacenar a temperatura ambiente, su vida de almacenamiento es entre 5-7 días y su logística de manejo es muy complicado (32). Se puede encontrar resumen de las indicaciones de transfusión de plaquetas al final del capítulo tabla 6.

#### **Indicaciones de AABB**

##### **Recomendación 1**

Recomendación fuerte con evidencia moderada.

Trasfundir con plaquetas menores a 10.000 para disminuir el riesgo de sangrado espontáneo en paciente con tratamientos hipoproliferativos (32).

##### **Recomendación 2**

Débil con evidencia muy baja.

Trasfundir plaquetas para la colocación de catéter venoso central con plaquetas menores a 20.000 y trasfundir plaquetas para punción lumbar diagnóstica con plaquetas menores a 50.000 (32).

##### **Recomendación 3**

Débil con evidencia muy baja.

En pacientes para cirugía menor no neuroaxial, se recomienda trasfundir plaquetas solo cuando es menor a 50.000, y no se recomienda el uso profiláctico en pacientes de cirugía cardíaca que van a entrar en circulación extracorpórea. Solo trasfundir

con sangrado perioperatorio con plaquetopenia o disfunción plaquetaria demostrada (32).

#### **Recomendación 4**

AABB no puede recomendar sobre el uso de plaquetas en pacientes con hemorragia intracraneana y el uso de tratamiento antiplaquetario, ya sea traumática o espontánea (32).

### **Recomendaciones de la ASA en el perioperatorio**

#### **Indicaciones**

1. Transfundir plaquetas a pesar de conteos normales de plaquetas en pacientes con sangrado importante y en los que hay sospecha de disfunción plaquetaria.
2. En pacientes obstétricas o quirúrgicos se recomiendan transfusiones de concentrados plaquetarios cuando los valores de plaquetas caen por debajo de 50.000 y no se recomienda cuando el valor es mayor a 100.000. Los valores entre 100.000 – 50.000 son una zona gris, por lo que no hay una indicación clara por parte de la ASA. Esto ante la presencia de un sangrado importante (17).

#### **4.3.2 Efectos adversos y complicaciones asociadas a la transfusión de plaquetas**

Las complicaciones infecciosas ya fueron discutidas en el apartado 4.1.3 y, por ende, se pueden revisar en esa sección.

#### **Complicaciones no infecciosas más frecuentes en plaquetas**

Las tres complicaciones más frecuentes en orden son

1. **Reacción febril (incidencia 1% - 35%):** reacción febril no hemolítica, se define clásicamente como el aumento de temperatura en 1 grado Celsius durante o luego de la transfusión, ocurren en la mayoría de los casos secundario a los aloanticuerpos del receptor y citoquinas derivadas de leucocitos. Se debe descartar que sea sepsis o hemólisis, previo a realizar un diagnóstico (27).
2. **Reacción alérgica (incidencia 1% - 3%):** es mucho más frecuente en el uso de plaquetas. Se suele ver con síntomas tipo urticaria y se ha visto que estas transfusiones ocurren en aproximadamente de 1% - 3% de las transfusiones. La leucorreducción no afecta la incidencia de estas tasas. La anafilaxia es en realidad muy poco frecuente 1:20.000 - 1:50.000 y se asocia mayoritariamente con déficit de IgA, y en pacientes con anticuerpos anti-IgA se recomienda el uso de glóbulos rojos empacados con lavado previo (27).
3. **Contaminación bacteriana asociada a la transfusión de plaquetas (incidencia 1:25.000):** es una complicación que conlleva a un aumento de la mortalidad en paciente crítico. Su mayor incidencia se da asociada a la transfusión de plaquetas, debido a que estas se almacenan a temperatura ambiente, lo que es necesario con este hemocomponente. Se estima que 1:3.000 transfusiones de plaquetas se encuentra contaminada; sin embargo, su contaminación no siempre lleva a una sepsis clínica en la mayoría de los casos, siendo en realidad la incidencia de sepsis clínica de 1:25.000 asociada al uso de plaquetas.

Los agentes etiológicos más frecuentes en las plaquetas son el *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* y bacilos Difteroides. Los agentes etiológicos más frecuentes en los GRE tienen que ser resistentes al frío, por lo que los agentes causales más frecuentes son bacterias gramnegativas (*Yersinia Enterocolitica*). El uso de plaquetas recolectadas mediante aféresis

tiene una menor probabilidad de sepsis que las que se recolectan a través de *pools*, esto porque la aféresis viene de un solo donador (27,33).

**Tabla 6. Recomendaciones del uso de concentrados plaquetarios**

Guías	Recomendación	No recomendado
Asociación Americana de Bancos de Sangre	<p>Profiláctica, plaquetas menores a 10.000</p> <p>Cirugía no neuroaxial y punción lumbar, con plaquetas menores a 50.000</p>	<p>Valores mayores a 100.000</p> <p>Profiláctica, en pacientes para CEC con valores mayores a 50.000</p>
Sociedad Americana de Anestesiólogos	<p>Sangrado microvascular activo con plaquetas normales pero probable disfunción plaquetaria. Valores menores a 50.000 para cirugía</p>	<p>Valores mayores a 100.000</p>

## 4.4 Crioprecipitados

### 4.4.1 Indicaciones del uso de crioprecipitados

Los crioprecipitados son el resultado de la precipitación de proteínas al recalentar lentamente durante la noche el PFC, lo que recupera FVIII, el factor de Von Willebrand, factor XIII, fibronectina y fibrinógeno (30). Se centrifuga y se suspende en un volumen bajo de 20-60 mL y debe haber al menos 140 mg de fibrinógeno por unidad y 70 UI de FVIII. También se pueden hacer *pools* de crioprecipitados (esta es la modalidad más frecuente en la Caja Costarricense del seguro social); se necesitan 5 donadores al menos y es aproximadamente 5 veces mayor el valor de la unidad, obteniendo 700 mg de fibrinógeno y 350 UI de factor VIII al menos (30).

En la actualidad, la principal indicación de crioprecipitados es para uso en trauma y en obstetricia, ante la presencia de una hemorragia masiva con un fibrinógeno que sea menor a 100 mg/dL (30). La dosis recomendada es de 15-20 unidades en pacientes adultos de 70 kg, pero no se conoce evidencia sobre la dosis ni tampoco se sabe cuanto cambio produce sobre los valores de fibrinógeno sérico. Como valores clásicos se manejan que se produce un cambio de 50 mg/dL cuando se utiliza una unidad por cada 10 kg de peso corporal (según ASA, 1996). La AABB menciona un aumento de 5-10 mg por cada unidad. En la tabla 6 al final del capítulo tenemos el resumen de las indicaciones de crioprecipitados

En un estudio de 83 transfusiones de crioprecipitados sin PFC en trauma masivo el grupo de estudio utilizó 1 unidad de crioprecipitados por cada 10 kg esto demostró una elevación del fibrinógeno 55 mg/dL en promedio en estos pacientes (34). El uso de 8 unidades de crioprecipitados contiene aproximadamente 2 g de fibrinógeno (34).

## **Indicaciones de crioprecipitados según guías**

### **ASA**

1. Se recomiendan con una concentración menor a 100 mg/dL en presencia de un sangrado excesivo.
2. En transfusiones masivas, cuando la concentración de fibrinógeno no se puede medir rápidamente.
3. Pacientes con anormalidad congénita del fibrinógeno, pero se recomienda de tomar esta decisión en conjunto con un hematólogo.
4. Pacientes con enfermedad Von Willebrand tipo I y IIa cuando no haya desmopresina disponible o si, a pesar de su uso, el paciente continúa con sangrado.
5. En enfermedad de Von Willebrand tipo IIb, IIIm, IIIn y III, se usan solo crioprecipitados si no hay concentrado de FvW y FVIII.
6. No se usan crioprecipitados si el valor de fibrinógeno sérico es mayor a 150 mg/dL. (17)

#### **4.4.2 Complicaciones y efectos adversos al uso de crioprecipitados.**

Las complicaciones infecciosas ya se discutieron anteriormente y no hay variación entre los distintos hemocomponentes.

#### **Complicaciones no infecciosas**

La mayoría de estas complicaciones ya fueron discutidas anteriormente, los mayores riesgos asociados al uso de crioprecipitados son anafilaxia, reacción febril no hemolítica y contaminación bacteriana del hemocomponente, la cual ya fue discutida (sección 4.1.3) por lo que se tratará de comentar dos complicaciones no infecciosas muy poco frecuentes, pero que se asocian con la transfusión de

cualquier hemocomponente y no necesariamente con crioprecipitados, las cuales son:

**1. Enfermedad de injerto contra huésped (incidencia muy poco frecuente sin casos reportados entre 2001-2006 en el Reino Unido)**

Tiene una mortalidad del 90% y su fisiopatología se asocia con la entrada de linfocitos T del donador inmunocompetente a un receptor inmunocomprometido que no puede deshacerse de estos linfocitos. y ocurre cuando el HLA del donador y el receptor son muy similares. Sus síntomas son fiebre, escalofríos, *rash*, disfunción hepática, diarrea y pancitopenia que suele ocurrir de 1-6 semanas luego de la transfusión. Para lograr la prevención de esta complicación, se recomienda utilizar la irradiación con *gamma* de los hemocomponentes en pacientes que se encuentran inmunocomprometido, logrando así eliminar los linfocitos del donador (27).

**2. Purpura post-transfusión (incidencia muy poco frecuente 300 casos a nivel mundial)**

Es rara menos, de 300 casos reportados, pero da complicaciones muy serias y ocurre por la llegada de anticuerpos contra plaquetas anti-HPA-1, es el más comúnmente implicado y es mucho más frecuente en mujeres multíparas. Suele ocurrir de 5-3 días luego de la transfusión. Se recomienda el uso de inmunoglobulina IV y si no se debe realizar la plasmaféresis. En la actualidad, el número de casos es realmente poco frecuente (27).



**Tabla 7. Resumen de recomendaciones del uso de crioprecipitados**

Guía	Recomendación	No recomendado
Sociedad Americana de Anestesiología	<p>Sangrado y valor de fibrinógeno menor a 100 mg/dL.</p> <p>Enf de Von Willebrand I o IIa sin desmopresina a mano con sangrado activo.</p> <p>Resto de Enf de Von Willebrand con sangrado activo.</p>	Fibrinógeno mayor a 150mg/dL

## **Capítulo 5 Manejo de hemocomponentes en hemorragia masiva**

### **5.1 Hemorragia masiva**

La hemorragia masiva es el escenario de hemorragia más crítico para el manejo en sala de operaciones. A su vez, es un escenario que tiene en definitiva una gran morbilidad y cuyo manejo adecuado tiene un gran impacto en el paciente. Debido que este escenario es el estado más grave de sangrando que se puede presentar en el transoperatorio, se desglosa en un capítulo en este trabajo.

#### **5.1.1 Definición de hemorragia masiva**

La definición de hemorragia masiva es un punto controversial en realidad. Hay muchas definiciones que no son aplicables a la práctica clínica diaria, lo que puede hacer difícil la toma de decisiones, por lo que se puede aplicar protocolos de transfusión masiva. Las definiciones más comunes en la literatura son:

- 1. Pérdida de una volemia completa en 24 horas (70 ml/kg)**

Sin embargo, esta definición tiene el gran defecto de que requiere la espera completa de 24 horas para poder definir un paciente como que se encuentra en hemorragias masiva. Esta es la definición clásica (35).

- 2. Hemorragia masiva que amenaza la vida y da como resultado en una transfusión masiva**

Esta definición carece de parámetros fáciles de establecer y lleva a dejar muy subjetiva la decisión de activar el protocolo de transfusión masiva (35).

- 3. Pérdida sanguínea mayor a 150 mL/minuto por un lapso de 10 minutos**

Esta definición es muy práctica, pues permite tomar decisiones rápidas en la práctica clínica, ya que solo requiere 10 minutos para poder definir como hemorragia masiva. Su defecto es que requiere una medida precisa de

cuantificación de sangrado. A través de múltiples estudios, se ha demostrado que estos pacientes con sangrados importantes llegan a tener una cuantificación inadecuada del sangrado; usualmente, se subestiman las pérdidas sanguíneas. Por otra parte, llevaría a que el personal de anestesia, en muchas ocasiones, tenga una menor cantidad de diagnóstico de hemorragia masiva tempranamente. Según el panel de expertos de documento HEMOMAS, esta es la mejor definición (35).

#### **4. Hemorragia que requiere la transfusión de más de 4 unidades de GRE en 1 hora para mantener la estabilidad hemodinámica**

Esta definición parece ser la más adecuada a la práctica clínica. Requiere poco tiempo para realizar el diagnóstico de hemorragia masiva; su medición es fácil de cuantificar, porque permite hacerlo a través de la indicación de transfusión y activar el protocolo de una manera más rápida. En este trabajo se emplea esta definición de hemorragia masiva como la más adecuada para adoptar en la práctica clínica (35).

### **5.1.2 Indicaciones clínicas de la hemorragia masiva**

La hemorragia masiva es una entidad clínica grave que conlleva una alta tasa de mortalidad en los pacientes y a un manejo muy específico de estos, el cual será detallado más adelante en el presente trabajo. En esta sección se detallan los conceptos básicos de esta entidad. Etiológicamente, las principales causas de una hemorragia masiva en sala de operaciones son:

1. Politrauma: siendo esta la causa más frecuente de mortalidad en pacientes jóvenes
2. Cirugía cardiovascular
3. Hemorragia postparto
4. Cirugía hepatobiliar
5. Sangrado digestivo (35)

La identificación temprana de esta patología no solo permite actuar con tiempo en la activación del protocolo de transfusión masiva con el banco de sangre, sino que también permite iniciar una resucitación de control de daños, la cual es clave en estos pacientes, para lograr menos complicaciones. Poder determinar cuál paciente va a presentar una hemorragia masiva es un punto clave para no retrasar su manejo adecuado.

### **Predicción de hemorragia masiva**

En el documento HEMOMAS de España, se emite como primera recomendación que se realice siempre una anamnesis rápida para el manejo de estos pacientes (mecanismo de trauma, patrón anatómico y manejo inicial) y se recomienda la realización de al menos una escala de predicción de hemorragia masiva, las cuales son fáciles de aplicar. Asimismo, este documento recomienda el uso de escala de TASH (Trauma Associated Severe Hemorrhage), esta tiene una gran desventaja y es la necesidad de tener parámetros de laboratorio que no permiten en todos los escenarios la realización de la misma de una forma temprana (35).

**Escala de TASH:** se comprende de siete variables distintas:

1. Presión arterial sistémica
2. Sexo
3. Hemoglobina
4. FAST
5. Frecuencia cardíaca
6. Exceso de base
7. Fractura pélvica de fémur (36)

Su rango va de 0 a 29, tiene un valor máximo de corte de mayor o igual a 27, con predicción de 100% y el valor de 18 puntos como corte, con una posibilidad de 50% de hemorragia masiva (37).

### **Escala de ABC (Assessment of Blood Consumption)**

Esta escala tiene la gran ventaja de que no requiere el uso de laboratorios y es bastante sencilla de realizar y permite activar el protocolo de transfusión masiva a estos pacientes de una manera rápida. Su gran desventaja es que únicamente se aplica a pacientes politraumatizados, por lo que su utilidad en los pacientes por otras etiologías es poco fiable. Su rango va de 0-4 puntuaciones, mayor o igual a 2 tiene una sensibilidad de 75% y una especificidad del 86% de hemorragia masiva (37). En este trabajo se recomienda utilizar esta escala para activar el protocolo de transfusión masiva en pacientes con trauma, sus variables son:

1. FC mayor a 120 latidos minuto
2. PAS menor a 90 mmHg
3. Herida penetrante
4. FAST positivo (36)

Cada variable positiva en el paciente equivale a un punto. Al tener dos variables positivas, deben tomarse medidas para manejo de hemorragia masiva.

### **Índice de shock**

Es una escala de fácil realización que aplica para el resto de los escenarios en sala de operaciones. No requiere laboratorios y tiene una sensibilidad de 91% y especificidad de 80%. Un índice de *shock* mayor a 0,9 es el punto de corte de estos pacientes. Tiene como desventaja que existen otras causas que pueden llevar a un *shock* y dar un índice de *shock* mayor al 0,9 (*shock* séptico, FA de alta respuesta con complicaciones hemodinámicas), por lo que se debe estar completamente seguro de que la causa de *shock* en estos pacientes es *shock* hipovolémico de tipo hemorrágico, para proceder a activar el protocolo de transfusión masiva (36,37).

El índice de shock es  $FC/PAS$  y su valor corte es mayor a 0,9.

Este trabajo recomienda el uso de esta escala para el resto de etiologías de hemorragia masiva en la sala de operaciones. El documento HEMOMAS señala la observación de 2 variables que determinan el comportamiento de la hemorragia, las cuales conviene tomar en cuenta:

1. La transfusión de sangre en el servicio de emergencias al ingreso de un trauma grave se asocia con mayor porcentaje de transfusión masiva.
2. La realización de ROTEM al ingreso con amplitud del coágulo disminuyendo a 35 mm y 5 mm. Defecto al 71% de los pacientes que requieren transfusión masiva. (35)

El inicio de un protocolo de transfusión masiva con el uso de cirugía de control de daños y resucitación de control de daños demostró disminuir mortalidad del 2005 55% - 65% a un 30% en la actualidad (35). Con lo anterior, se evita activar protocolo de transfusión masiva con banco de sangre de manera tardía, porque conlleva un aumento de la mortalidad y el aplicarlo equivocadamente conlleva a un gasto económico y de recursos del banco de sangre, por lo que identificar objetivamente la hemorragia masiva es punto crucial en el manejo de estos pacientes.

El identificar una hemorragia masiva en sala de operaciones conlleva un plan mental a realizar en estos pacientes, que va a permitir mejorar su porcentaje de supervivencia; así, no solo se activa un protocolo de transfusión masiva, sino que implica 2 factores más en los que los médicos pueden influir de manera directa:

1. Cirugía de control de daños como opción quirúrgica
2. Reanimación de control de daños (35)

### **5.1.4 Cirugía de control de daños**

Cirugía de control de daños es un concepto quirúrgico a utilizar en pacientes con poca reserva fisiológica, donde se busca realizar un procedimiento quirúrgico de corta duración para controlar situaciones que no admiten demora en pacientes graves. Estos pacientes, luego del acto quirúrgico, son llevados a la UCI, donde ya corregida la situación que no admite demora, son estabilizados y luego se llevan a sala de operaciones para cirugía definitiva (38).

En el documento HEMOMAS se recomienda el uso de cirugía de control de daños en pacientes con trauma que requieren control quirúrgico y presentan coagulopatía con sangrado incoercible, acidosis y/o hipotermia y se recomienda utilizar ante lesiones anatómicas complejas que requieren tiempo quirúrgico largo. La idea final de la cirugía de control de daños es lograr evitar tener un círculo vicioso donde se reanime al paciente y se vuelva a presentar la tríada letal por culpa de otro episodio de hemorragia o que la hemorragia nunca fue controlada (35).

### **5.1.3 Reanimación de control de daños**

La reanimación de control de daños se compone de tres partes:

1. Reanimación hemostática
2. Hipotensión arterial permisiva
3. Cirugía control de daños

Este manejo, en definitiva, se asocia con una menor mortalidad y hay reportes que hablan de que se asocia con una mayor morbilidad (38).

### **Hipotensión permisiva**

Es la maniobra antes mencionada, se busca mantener una presión arterial sistólica de 80-90 mmHg y una presión arterial media entre 60-65 mmHg, los cuales son

valores para mantener presión orgánica. Esto se recomienda por un tiempo no mayor a 60 minutos (38).

El mantener esta presión limita el sangrado y favorece la hemostasia del paciente. La fluidoterapia debe ser cuidadosa y restringida, buscando mantener esas cifras de presión arterial. Se recomienda bolos de cristaloides de 250 cc, preferiblemente cristaloides isotónicos balanceados. Esto se realiza hasta los 60 minutos como máximo o hasta el control del sangrado por parte el cirujano (38).

Como indicaciones se conoce que muy efectivo en pacientes con trauma penetrante, no así en pacientes con trauma cerrado. Las vías periféricas grandes no deben atrasarse y el manejo por parte del personal extrahospitalario sigue recomendando, la actitud de recoger y correr y no atrasar por procedimientos antes de llegar al centro de salud (38).

La restricción de líquidos es clave en el manejo en estos pacientes, ya que su reanimación agresiva lleva a coagulopatía dilucional y empeora el sangrado, además de que el aumento de la presión hidrostática puede llevar a desprender coágulos. Los vasopresores juegan un rol controversial, ya que no son el correcto en el manejo de *shock* hipovolémico tipo hemorrágico; sin embargo, se utilizan en este punto para lograr mantener una perfusión limítrofe mientras se realiza el control del sangrado y así se limita el uso de fluidoterapia (38,39).

Como contraindicación de hipotensión arterial permisiva, están los traumas craneoencefálicos severos y la lesión medular, en los cuales se recomienda mantener presiones arteriales sistólicas mínimas de 110 mmHg y presión arterial media de 80 mmHg. En estos pacientes se recomienda el uso de solución salina 0,9% y no de solución electrolítica balanceada, para mejorar la natremia (38). Antes de continuar, se deben aclarar dos conceptos:



**Hipotensión arterial permisiva:** se refiere al paciente que llega a sala de operaciones hipotenso y se prefiere mantener así hasta el control del sangrado; una vez esto ocurre, se inicia la reanimación hemostática y transfusión con protocolo de transfusión masiva.

**Hipotensión controlada:** es un estado de hipotensión inducido por el médico anestesiólogo para disminuir el sangrado que va a presentar el paciente en el transoperatorio, principalmente en cirugías donde el lecho vascular es muy importante, lo que dificulta la hemostasia transoperatoria; por ejemplo, cirugía ortognática.

### **Reanimación hemostática**

Este es un concepto que se estudió en la parte militar de la vida civil. Se trata de utilizar un protocolo de transfusión masiva con restricción de líquidos cristaloides y basada en hemocomponentes en una forma balanceada, usando relaciones de transfusión. De esta manera, se mitiga la coagulopatía y se evita la dilución de factores de coagulación. Los protocolos de transfusión masiva serán discutidos en el próximo capítulo y se abordarán más adelante.

## **5.2 Protocolos de transfusión masiva**

Los protocolos de transfusión masiva son, en definición, una gran herramienta para lograr una comunicación eficaz y eficiente entre el banco de sangre y el médico tratante del paciente, ya que permiten seguir una serie de procedimientos por parte de banco de sangre para preparar hemocomponentes, y al médico tratante le permite seguir una serie de órdenes para conseguir el manejo adecuado del paciente.

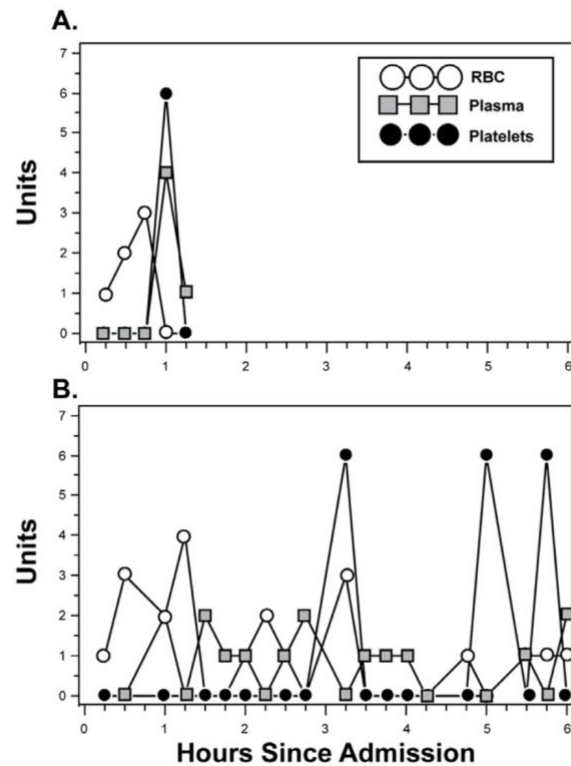
Los protocolos de transfusión masiva se basan en la idea de reanimación hemostática, que es conseguir disminuir la coagulopatía dilucional a través de la entrega de sangre total reconstituida, en la cual se busca hacer la entrega de GRE:

PFC: Plaquetas en una relación similar, ya sea 1:1:1 o 2:1:1, por lo que en la actualidad la mayoría recomienda el uso de 1U GRE con 1U PFC y 1U de plaquetas (38).

La relación mas adecuada para el uso de hemocomponentes será abordada mas adelante. Este concepto proviene del uso de zona de guerra, en busca de disminuir la mortalidad en pacientes con trauma de guerra que llevan a hemorragia masiva. Se comienza a detallar en Afganistán, en la guerra contra Irak por los Estados Unidos.

El estudio PROMMTT vino a validar su uso en el 2013, en la *Revista Americana de Medicina Quirúrgica*. Este fue un estudio prospectivo de cohorte observacional multicéntrico, se realizó en 10 centros de trauma en Estados Unidos de América y participaron pacientes con una transfusión de GRE en 6 horas o 3 transfusiones de GRE en 24 horas al menos, todos mayores de 16 años. Su objetivo primario era conocer la mortalidad intrahospitalaria (40). Tuvo un número de 905 pacientes para análisis. Se encontró que el uso de manera temprana de PFC y plaquetas se asoció con una disminución de la mortalidad (77%), luego de 24 horas la mortalidad es similar y esto es porque las causas de muerte son distintas, como sepsis, SDRA, falla multiorgánica y lesión del sistema nervioso central (40).

**Figura 7. Comparación de pacientes con transfusión masiva vs. Manejo clásico de la transfusión estudio PROMMTT**



**Nota: Paciente A con score de severidad de lesión de 48 murió en 1h y 7 minutos posterior al ingreso al SEM.**

**Paciente B con score de severidad de 57 se logró egresar hacia otro hospital luego de 27 días.**

**La diferencia fue el uso del protocolo de transfusión masiva en paciente B mientras que en paciente A no se utilizó. (40)**

### 5.2.1 Activación del protocolo de transfusión masiva

Una gran pregunta es cuándo activar el protocolo de transfusión masiva, lo cual ya fue descrito anteriormente. En este trabajo, se decidió recomendar el uso de la escala de ABC, con un valor mayor o igual a 2 puntos como guía de activación del protocolo de transfusión masiva en pacientes politraumatizados con hemorragia masiva, y en el resto de los pacientes con sangrado en sala de operaciones se recomienda el uso del índice de *shock* como escala predictora, con punto de corte en valores menores a 0,9%. Según el documento HEMOMAS, se recomienda que activar este protocolo sea una política institucional en la que se busca el trabajo interdisciplinario consensuado y que sea revisado por los equipos interesados.

A su vez el documento HEMOMAS, hace la recomendación clara de que si bien las escalas predictoras permiten dar una alarma temprana, no se puede perder de vista el escenario clínico donde el juicio del médico es importante y que se recomienda utilizar valores hemodinámicos como PA, FC, índice de *shock* y laboratorios como lactato, exceso de base para guiar el inicio de transfusión de GRE y guiarlos a través del juicio médico (35,40).

### 5.2.2 Relación del uso del protocolo 1:1:1 versus 2:1:1

Una de las grandes controversias es la relación a utilizar para transfundir a estos pacientes, esto pues existen estudios que son contradictorios respecto a cuál relación es la adecuada. El estudio PROMTT reveló como resultado primario que el uso de PFC y plaquetas temprano se asocia con menor mortalidad en las primeras 6 horas en pacientes con trauma, y observó, como resultado secundario, que los pacientes en los cuales se usa una relación de 2:1:1 (GRE-PFC-plaquetas) tienen una mortalidad de 3-4 veces más que en los que se utilizaba una relación 1:1:1. Esto se criticó fuertemente, pues se conoce que el aumento de transfusiones no es inocuo y puede llevar a complicaciones tales como TRALI o TACO, asociados al aumento de transfusiones de hemocomponentes. Esto aplicado principalmente a apacientes no de trauma (40).

En el 2010, previo al PROMTT, hubo un estudio del ejército de Estados Unidos, el cual detalló que la relación 1:1:1 no tenía beneficio de disminución de mortalidad. Asimismo, el documento HEMOMAS no recomienda el uso de una tasa fija, sino de terapia guiada por objetivos, la cual se discutirá más adelante en este trabajo. Se prefiere recomendar el uso de PFC y plaquetas de manera temprana con una alta proporción, pero principalmente en pacientes de trauma con hemorragia masiva, por lo que este trabajo recomienda el uso de una relación 1:1:1 en pacientes con politrauma inicialmente y luego guiada por pruebas viscoelásticas (35). El documento HEMOMAS recomendó el PFC guiado por pruebas viscoelásticas o clásicas, basándose en la observación del lecho quirúrgico y el sangrado que presenta. (35)

Sobre las plaquetas no se tiene una evidencia científica sólida para poder dar recomendaciones; sin embargo, se acepta que valores mayores a 50.000 son adecuados en pacientes de trauma que no están sangrando; y si están sangrando, valores mayores a 75.000. Valores mayores a 100.000 se recomiendan en pacientes con TCE y una hemorragia masiva. Se debe recordar que las plaquetas son entregadas en *pool* por el banco de sangre en la Caja Costarricense del Seguro Social esto se relaciona con 4-5 unidades de plaquetas (35).

El documento HEMOMAS recomienda iniciar con 1-2 *pools* de transfusión masiva, por lo que en este trabajo se recomendara un uso similar con la información brindada anteriormente; se recomendara, el uso de 1:1:1 de transfusión para abordaje inicial de hemorragia masiva. Como protocolo se recomienda el uso de 4U GRE con 4U de PFC y 1 *pool* de plaquetas ante un escenario de hemorragia masiva clínica. Esto puede variar de acuerdo con el centro del médico tratante y el juicio clínico respecto al comportamiento hemodinámico y de sangrado clínico del paciente (35). Posterior a este abordaje inicial, se va a recomendar el uso de terapia guiada por objetivos a través de pruebas viscoelásticas.

### 5.2.3 Rol de crioprecipitados

En todos los protocolos de transfusión masiva revisados solo se habla de 3 hemocomponentes, que son GRE, PFC y plaquetas, pero en la mayoría no se aborda el uso de crioprecipitados durante el protocolo de transfusión como tal. Así pues, ¿cuál es realmente el rol de los crioprecipitados en una hemorragia masiva transoperatoria?

Los crioprecipitados son hemocomponentes que contienen fibrinógeno como principal proteína (50% de proteínas plasmáticas), pero que, además, contienen factor Von Willebrand y factor VIII (5% del valor plasmático). También contienen fibronectina factor XIII y albumina en concentraciones muy bajas.

En cuanto al de los crioprecipitados, se hace una excepción en las hemorragias posparto; en todos los otros escenarios, los crioprecipitados se recomiendan, según la Sociedad Británica de Transfusiones Sanguíneas, se recomienda su uso guiado a través del fibrinógeno sérico, luego de aplicar el protocolo, así como su uso con fibrinógenos menores a 150 mg/dL. La otra forma de valorar es su uso a través del FIBTEM en pruebas viscoelásticas, por lo que su empleo como parte de un protocolo de transfusión masiva no está indicado y se recomienda valorar inicialmente la cantidad de fibrinógeno, para toma de decisiones o guiarse con pruebas viscoelásticas (30).

Se debe recordar que el fibrinógeno es el componente que más rápido se pierde tras una hemorragia grave y, a su vez, tiene valor predictivo como tal sobre el sangrado. La hemorragia postparto tiene una característica muy relevante y es que la pérdida de fibrinógeno es masiva, por lo que su recuperación temprana es de vital importancia para la paciente; así que se recomienda su uso de manera temprana a dosis de 1U/ 10 kg de paciente y luego guiar las pruebas viscoelásticas o valorar el valor de fibrinógeno sérico (35).

#### 5.2.4 Toma de decisiones a base de criterios

Durante una hemorragia masiva, luego de aplicar un protocolo de transfusión masiva, se deben tomar decisiones de manera expedita respecto a cuánto continuar con la transfusión y qué hemocomponentes utilizar. En distintos lugares del mundo, distintos autores comenzaron a notar que se debía utilizar criterios para la toma de decisiones en sala de operaciones o servicio de emergencias, con la idea de hacer más objetiva la transfusión y buscar la mejoría de algún estado del paciente en específico y no buscar un número que es independiente de la idiosincrasia del paciente, en vez de buscar la individualización de cada caso como tal.

Durante muchos años se aplicaron criterios clásicos utilizando las pruebas de coagulación como los *test* standard, además del hemograma completo y el fibrinógeno sérico. Estos criterios se han utilizado durante muchos años para guiar la transfusión en los pacientes críticos, pero no se puede olvidar la gran desventaja de que estos *tests* son pruebas *in vitro* de un estado fisiológico *in vivo*, por lo que no siempre logran demostrar la hemostasia real del paciente. Esto los convierte en malos predictores del sangrado por coagulopatía de un paciente con una hemorragia en sala de operaciones.

En los últimos años se ha retomado el uso de una tecnología creada hace algún tiempo, como lo han sido las pruebas viscoelásticas tipo ROTEM o TEG. Estas permiten, en un tiempo relativamente corto, tener una idea más clara del estado *in vivo* de la hemostasia del paciente. Esto ha llevado a los expertos a buscar realizar reanimaciones hemostáticas guiadas por metas, en busca de disminuir el número de transfusiones realizadas a los pacientes.

En la literatura revisada, se encontró que lo más recomendado para guiar la transfusión es el uso de pruebas viscoelásticas vs. pruebas clásicas por el paradigma mencionado anteriormente y el uso de reanimación hemostática guiada por metas vs. el uso de protocolos de transfusión masiva demostró que disminuir el

número de transfusiones realizadas en los pacientes y, con esto, reducir la morbilidad asociada en los pacientes.



## **Capítulo 6 terapia transfusional guiada por objetivos**

### **6.1 Terapia transfusional guiada por objetivos**

#### **6.1.1 Introducción a la terapia transfusional guiada por objetivos**

La coagulopatía por trauma es uno de los pilares de la tríada de la muerte en trauma y una de las principales causas de mortalidad. Las dos causas principales de mortalidad en sala de operaciones en trauma son la hemorragia masiva y el trauma craneoencefálico. La hemorragia masiva puede ser fomentada por un estado de coagulopatía por trauma; se debe recordar que, en sala de operaciones, en un caso de emergencia, identificar la causa de sangrado (coagulopatía vs. búsqueda de hemostasia quirúrgica) puede ser realmente difícil. Esto lleva a tener una búsqueda activa en el diagnóstico de coagulopatía de manera temprana y darle manejo; sin embargo, surgen algunas dudas como dosificación correcta, cuándo iniciarlo y cuando terminar el tratamiento con el fin de aclarar estas dudas, surge el concepto de las distintas terapias guiadas por objetivos.

La terapia guiada por objetivos es un método que busca dar el cuidado al paciente para así conseguir mejores resultados de morbi-mortalidad, esto se logra a través del monitoreo estricto y manejo agresivo durante periodos críticos del paciente en cualquier periodo del perioperatorio (41). El Dr. William Shoemaker en 1988 fue el primero en moldear este concepto el artículo original se puede observar en la figura 8, debido a que realizó un reporte de disminución de la mortalidad en los pacientes de alto riesgo en cirugías a través del uso del catéter de Swan Ganz y observó que los pacientes que más sobrevivían eran los que se manejaban con valores fisiológicos hemodinámicos vs. los pacientes que presentaban valores “suprafisiológicos” hemodinámicos, término que acuñó en su estudio. Asimismo, observó valores como índice cardíaco, presión arterial media, presión arterial media pulmonar, entre otros (42).

**Figura 8. Artículo que da el comienzo al manejo de terapia guiada por objetivos (42)**

## **Prospective Trial of Supranormal Values of Survivors as Therapeutic Goals in High-Risk Surgical Patients\***

*William C. Shoemaker, M.D.; Paul L. Appel, M.P.A.;  
Harry B. Kram, M.D.; Kenneth Waxman, M.D.; and  
Tai-Shion Lee, M.D., F.C.C.P.*

Esto llevó a que en múltiples áreas de la medicina se comenzara a dirigir en los pacientes las distintas terapéuticas en el servicio de emergencias. En el *shock* séptico se comenzó a dirigir la terapéutica hídrica en los pacientes y, en otras ocasiones, se comenzó a utilizar en circulación extracorpórea para el manejo del paciente en cirugía cardíaca (41).

Como introducción al concepto de terapia transfusional guiada por objetivos, Schoechl *et al.*, en 2010, reportan la práctica de administrar concentrados de fibrinógeno y concentrados de complejo protrombina en pacientes de trauma, a través de la guía de pruebas viscoelásticas, reportando en unidades de cuidado intensivo una mejoría en la supervivencia de los pacientes, por encima del predictor de severidad de la lesión en trauma. Esta estrategia se comenzó a utilizar en Austria y Suiza, en un inicio, primordialmente, en unidades de cuidado intensivo, aunque se logró demostrar que definitivamente se disminuye la mortalidad en los pacientes y, además, se da un ahorro de hemocomponentes.

Posteriormente, se cuestionó por el uso de únicamente hemoderivados y no hemocomponentes; por esto, nace el concepto de Copenhagen, el cual se implementó en el 2005, en unidades de cuidado intensivo en Dinamarca, donde se busca una transfusión balanceada en una relación de 1:1:1 GRE, PFC y plaquetas,

para luego pasar al manejo de pruebas viscoelásticas, y tan pronto como se tenga el resultado de esta, pasar a manejo guiado por objetivos (43).

Clásicamente se utilizaron las pruebas de coagulación de laboratorio para realizar el diagnóstico de coagulopatía; luego se pasó a utilizar las pruebas en el punto de cuidado o al lado de la cama del paciente, lo cual disminuía aún más el tiempo de toma de decisiones. A pesar de esto, se observó que había un grupo de pacientes en los cuales la clínica de sangrado no relacionaba claramente con las pruebas realizadas, lo que generó la duda de si realmente estas pruebas eran fiables para el diagnóstico (44). Como se mencionó anteriormente, el gran problema de estas pruebas es que solo son simulaciones *in vitro* de un componente fisiológico, que al momento de realizarlo *in vivo*, tiene muchos factores que interactúan con el sistema de hemostasia, que no siempre se valoran en las pruebas de coagulación clásica.

Debido a la poca predicción que tenían los *tests* de coagulación clásica, se comenzó a estudiar una tecnología anterior que había quedado en desuso, pero que podía dar directrices más *in vivo* de lo que ocurría en el paciente. Las pruebas viscoelásticas arrojan resultados del estado hemostático *in vivo* del paciente y no solo tienen esa ventaja, sino que lo entregan de una manera rápida, permitiendo un diagnóstico temprano de coagulopatía y, además, permite guiar la terapia transfusional en distintos escenarios (45).

Se comienza a estudiar su uso en pacientes con trauma agudo y hemorragia masiva en busca de disminuir las cantidades altas de hemocomponentes que se utilizan en protocolos de transfusión masiva, no solo con la idea de disminuir el recurso utilizado por parte de la institución, sino también buscando disminuir la morbilidad asociada a la terapia transfusional. Luego de la implementación de protocolos y guías para su manejo en distintas partes del mundo, demostró lograr ambas metas (45).

### **6.1.2 Rol de las pruebas de coagulación clásicas**

Son pruebas que se realizan rápidamente, pero como problema tienen algún sesgo para la descripción del estado hemostático del paciente. Esto ocurre porque en las pruebas de coagulación clásica no se toman en cuenta el rol de las plaquetas y el factor tisular circundante en los vasos sanguíneos, los cuales, al interactuar con los glóbulos rojos, forman la hemostasia primaria, la cual es tan relevante como la hemostasia secundaria. Esto porque estas pruebas se realizan en plasma del paciente con ausencia de glóbulos rojos, removidos por centrifugación y la prueba termina en el momento en que se logra crear la primera formación de fibrina, lo cual ocurre cuando apenas se ha formado el 5% de la trombina. Esto no permite evaluar la firmeza del coágulo (45).

Además, como dato relevante, el uso de coloides, frecuente en pacientes hipovolémicos en busca de mantener la presión oncótica en el paciente, puede llevar a que los valores fibrinógeno sérico de laboratorio sean incorrectos, principalmente si el equipo de laboratorio utiliza el método de Clauss y, aunque se tenga el valor cuantitativo, no es posible determinar la calidad del fibrinógeno que se está midiendo (45). Por lo tanto, en la actualidad el uso de pruebas de coagulación es muy poco útil en el escenario de un sangrado activo agudo que requiere valoración de la coagulopatía, más si en el sistema de salud se cuenta con la posibilidad de realizar pruebas viscoelásticas.

## 6.1 Pruebas viscoelásticas

### 6.1.1 TEG (tromboelastografía)

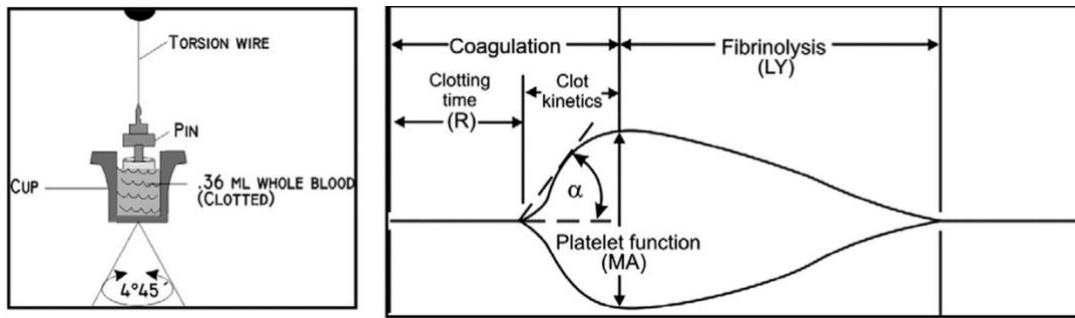
Las pruebas viscoelásticas consisten en dos tipos distintos de tecnologías, muy similares entre sí como lo son:

1. TEG: Tromboelastografía
2. ROTEM: Tromboelastometría rotacional (45)

La tromboelastografía históricamente se creó durante la Segunda Guerra Mundial, por el profesor H. Hertert en Heidelberg, quien la estudió ampliamente, entre 1950 y 1960. No obstante, para 1970 comienza a decaer su utilización y no es hasta 1980 que se comienza a tratar de reutilizar en la práctica (46). Durante bastante tiempo se estuvo utilizando únicamente el TEG, ya que el ROTEM aún no se creaba. El TEG solo utiliza un canal, a diferencia del ROTEM, que utiliza 5 canales diferentes, con 5 escenarios distintos.

El TEG tiene como mecanismo de funcionamiento se observa en la figura 9 se tiene un pin, el cual se suspende libremente y no es móvil; este se coloca dentro de una cubeta donde se lleva la muestra de sangre, la cual va a tener una brecha de 1 mm a cada lado del pin, donde se encuentra la muestra de sangre. Esta cubeta se va a mover libremente mientras la sangre se encuentre sin formar coágulo; una vez que se comienza a formar el trombo, se dificulta la movilización de la cubeta en el pin, lo cual va a ser graficado a través de una luz LED y un receptor de luz LED que van a golpear en el pin, y así grafica la oscilación que ocurre en la cubeta, la cual se lleva a un programa en una computadora, en el que se dan las imágenes finales y se entregan los valores finales obtenidos durante el *test* (46).

**Figura 9. Mecanismo de funcionamiento e imagen del TEG (44)**



Esto entrega distintas medidas:

1. **CT (tiempo de coagulación):** se define como el tiempo que toma para el inicio de la formación del coágulo.
2. **CFT (tiempo de formación del coágulo):** tiempo desde que ocurre la iniciación de la coagulación hasta alcanzar 20 mm.
3. **MCF (firmeza máxima del coágulo):** se refiere a qué tan firme es el coágulo.
4. **LM (lisis máxima):** es el punto donde se da mayor destrucción del coágulo, usualmente es el final de la curva que se grafica al inicio.
5. **Ángulo alfa:** se refiere a qué tanto ascendió la curva del TEG en el primer minuto, lo que refleja qué tan rápido se pone firme el coágulo en formación. (46)

Estas mediciones van a reflejar situaciones muy específicas que están ocurriendo en la formación del coágulo, tales como:

1. CT y CFT: miden el inicio de la formación del coágulo, lo cual habla en específico de los factores de coagulación, trombina y anticoagulantes.
2. Ángulo alfa y MCF: miden la firmeza del coágulo, por ende, son buenas mediciones de la contribución de fibrina y plaquetas.
3. Lisis máxima: es el porcentaje de destrucción del coágulo en relación con la máxima firmeza registrada, este valor no permite evaluar con calma la fibrinólisis del paciente.

En el hospital San Juan de Dios en Costa Rica, se cuenta con el ROTEM, por lo que el manejo basado en metas de este trabajo se utilizará únicamente el ROTEM, como guía de terapia transfusional.

### 6.1.2 ROTEM

**Figura 10. ROTEM y ROTEM sigma (47)**



El ROTEM, al ser un concepto de prueba viscoelástica, tiene un mecanismo de funcionamiento muy similar al TEG, con algunas variaciones que lo mejoran, tratando de eliminar algunos problemas que puede presentar el TEG. Algunas de sus variaciones son:

- Se automatiza el manejo de la muestra, lo que disminuye el error humano que puede ocurrir a la hora de manipularla.
- La cubeta se encuentra fija y el que se va a mover es el pin que se encuentra suspendido en la muestra. Esto porque el hecho de que el pin se encuentre

fijo llevaba a mucho artefacto, principalmente ocurría cuando se observaba vibración y choques mecánicos en el mecanismo, llevando inclusive a invalidar los resultados obtenidos. Esto ya había sido descrito previamente por Hertert en sus inicios. Esta medida del pin móvil sí llevó a disminuir significativamente este artefacto.

- Se tiene el uso de computadoras para filtrar estos artefactos también ayuda y permite evaluar el ROTEM de manera simultánea con la realización de la prueba (47).

El ROTEM no tiene solo un canal de muestra, sino 5 canales distintos que evalúan distintos mecanismos de la coagulación de manera simultánea. Esto se logra a través de utilizar aditivos que permiten el bloqueo o activación de distintos mecanismos de la coagulación (47). Los 5 canales que entrega el ROTEM son:

1. INTEM
2. EXTEM
3. APTM
4. HEPTM
5. APTM

Lo anterior permite medir áreas específicas de la coagulación, además de que lo hace rápidamente, permitiendo en 5 minutos hacer valoraciones específicas del paciente. Esto se logra a través de activadores de la coagulación, lo que podría ser de 45-60 minutos. Para evaluar la coagulación, se disminuye a 5 minutos. La muestra se debe enviar en un tubo con citrato, el cual en el Hospital San Juan de Dios, es el tubo con tapa celeste.



## **6.2 Curva de análisis**

### **6.2.1 EXTEM**

En este canal se comienza con agregar cloruro de calcio a la muestra, para eliminar el citrato del aditivo de esta, y luego se produce la activación con el factor tisular (tromboplastina). Esto permite que se dé la formación del coágulo en 70 segundos y en 10 minutos se logra hacer una evaluación completa. El EXTEM nos va a permitir evaluar la vía extrínseca de la coagulación y así evaluar los factores de la coagulación VII, X, V, II y I. (47)

### **6.2.2 INTEM**

Este canal comienza eliminando el citrato de aditivo en la muestra a través del uso de cloruro de calcio; posteriormente, se la añade ácido elástico para activar la coagulación al contacto, lo que activa la vía intrínseca y permite evaluar en estos pacientes los factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I y las plaquetas (47).

### **6.2.3 FIBTEM**

Al igual que en las demás, se usa cloruro de calcio para inactivar el citrato que le fue añadido a la muestra tomada; además, se usa el factor tisular como el activador de la muestra. La diferencia de este canal es que se le va a añadir citocalasina D, este aditivo ejerce un efecto sobre las plaquetas, inactivándolas, y así se puede evaluar la formación y polimerización de la fibrina únicamente (47).

### **6.2.4 APTEM**

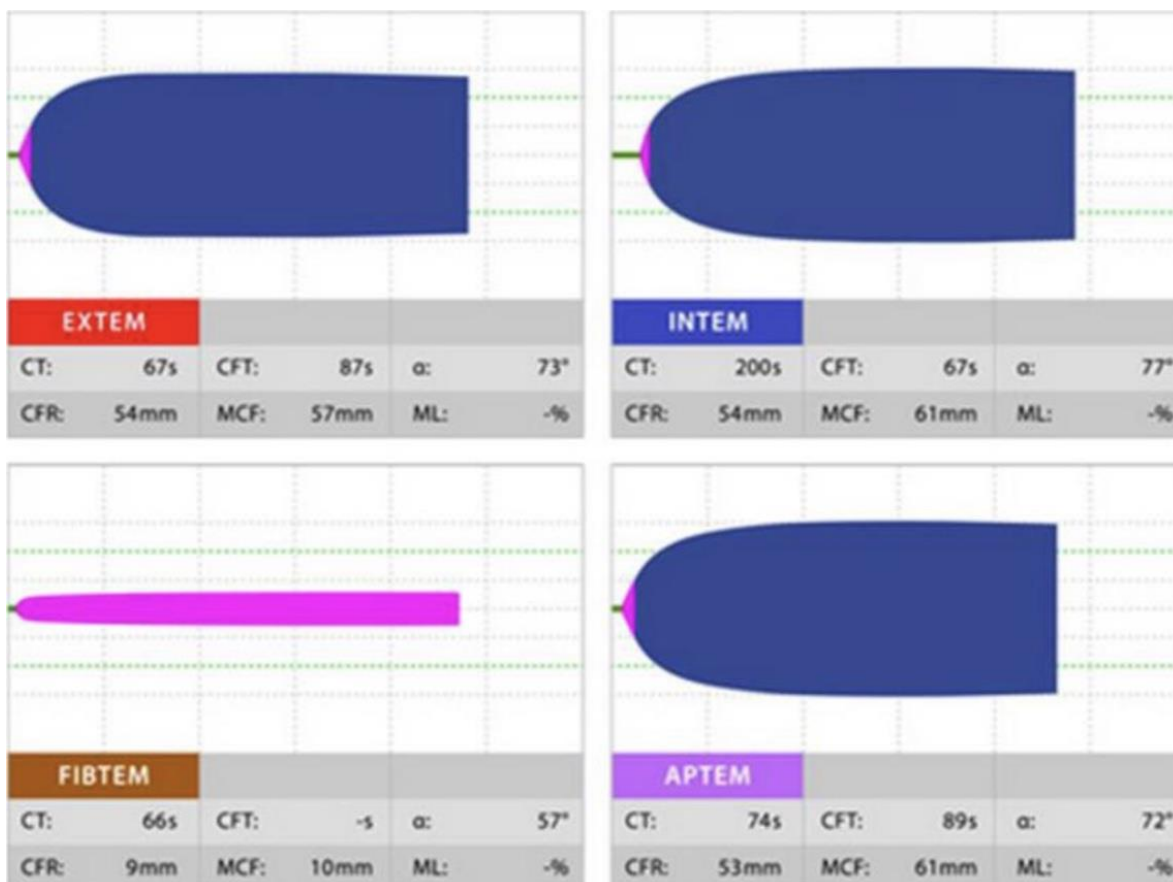
En este canal se inicia con el uso de cloruro de calcio para inactivar el citrato, igualmente, y se utiliza el factor tisular como activador, la diferencia está en que se le adiciona aprotinina o ácido tranexámico para inhibir la fibrinólisis en estos pacientes. De esta manera, se elimina la fibrinólisis, por lo que se observa, *in vivo*,

cómo sería la coagulación si no se tiene una fibrinólisis aumentada en el paciente, y así es posible predecir el efecto de la terapia antifibrinolítica (47).

### 6.2.5 HEPTTEM

En este canal luego de la inactivación del citrato se añade ácido elástico y se utiliza la heparinasa que es un inactivador de la heparina no fraccionada, lo que permite valorar en estos pacientes la formación del coágulo, sin el efecto de la heparina no fraccionada; lo cual va a permitir evaluar el efecto del uso de protamina como antídoto en este paciente (47).

**Figura 11. Curvas ROTEM con trombo normal (48)**



**Figura 12. Valores normales del ROTEM (48)**

	<b>CT (seg)</b>	<b>A10 (mm)</b>	<b>MCF (mm)</b>	<b>ML<sub>60 min</sub> (%)</b>
<b>EXTEM</b>	38-79	43-65	50-72	<15%
<b>INTEM</b>	100-240	44-66	50-72	<15%
<b>FIBTEM</b>		7-23	9-25	
<b>APTEM</b>	38-79		50-72	
<b>HEPTEM</b>	100-240		50-72	

## **6.3 Transfusión guiada por objetivos**

### **6.3.1 Glóbulos rojos empacados**

Se ha hablado extensamente en puntos anteriores sobre el manejo de GRE con base en el uso de cifras de hemoglobina para la toma de decisiones; esto porque en la literatura médica y bases de datos, la mayoría de información que se tiene es sobre cifras de hemoglobina. Las cifras de hemoglobina son el gatillo transfusional más estudiado para el manejo de GRE, pero este gatillo tiene como desventaja ser muy poco fiable cuando ocurre en pacientes con sangrado agudo, pues la hemoglobina tiene un muy poco valor predictivo como gatillo transfusional.

La hemoglobina como cifra en sala de operaciones no es de mucha utilidad en presencia de un sangrado agudo. La razón de esto es porque, inicialmente, ante un sangrado agudo, el valor de la hemoglobina no va a variar en grandes cantidades, pues requiere que se dé una distribución de la masa eritrocitaria con la expansión del volumen plasmático, para que se refleje en los laboratorios que se le realizan al paciente.

Se comenzó a tratar de buscar un objetivo para decidir cuándo transfundir al paciente, hasta que se decide dar un objetivo a la transfusión de GRE. Se determinó que el objetivo final de la transfusión es evitar la isquemia tisular y mejorar la condición clínica del paciente y no buscar una cifra de hemoglobina específica. (49). Este objetivo permitió comenzar a buscar cómo identificar realmente en que momento esta ocurriendo isquemia tisular secundario a la pérdida de GRE. Cabe recalcar que no todos los pacientes sufren isquemia tisular al mismo valor de hemoglobina y aquí es donde la transfusión guiada por objetivos toma sentido, porque también permite disminuir el número de transfusiones realizadas a los pacientes a través de individualizar cada caso (49).

Desde 1942 hasta 1990, se manejó la transfusión de GRE utilizando la regla de hemoglobina en 10 g/dL y hematocrito en 30% y buscar esa cifra. En los noventas,

se cambio el paradigma en busca de una transfusión mucho más restrictiva, con pacientes que realmente toleraban valores de hemoglobina mucho menores y que inclusive tenían una menor mortalidad que los que se usaba una terapia liberal. Luego, comienza a observarse que los pacientes presentan isquemia tisular a diferentes cifras de hemoglobina, por lo que resulta provechoso asegurarse de individualizar cada caso (49). Los monitoreos utilizados para realizar una transfusión guiada por objetivos son los siguientes:

1. Saturación venosa mixta de oxígeno (SVO<sub>2</sub>): la saturación venosa mixta es el *standard* utilizado actualmente para guiar por objetivos la terapia transfusional de GRE. Esta permite buscar el punto crítico de disoxia tisular (cuando la entrega de oxígeno a nivel tisular supera las demandas). Ante el escenario de un paciente con saturaciones sistémicas normales, se vuelve dependiente únicamente de la hemoglobina. Como gran desventaja, se encuentra que se requiere tomar un catéter de arteria pulmonar, por lo que es una medida invasiva y que no siempre se requiere de este monitoreo para el manejo del paciente. El punto de disoxia tisular con SVO<sub>2</sub> es de valores menores a 40%-50% siendo este el gatillo de transfusión por objetivos (49).
2. Saturación venosa central de oxígeno (SVC<sub>O</sub><sub>2</sub>): la saturación venosa central se toma a partir de la aurícula derecha y tiene una correlación muy importante con la saturación venosa mixta de oxígeno, con una diferencia de 10%-20% mayor aproximadamente. Por esto, se determinó que el punto de disoxia tisular va a ser con valores menores a 70%, por lo que se recomienda en valores menores al 70% como gatillo transfusional. Como desventaja, se requiere de una invasión para la toma de decisiones; sin embargo, es mucho más factible tener un catéter venoso central para la toma de la muestra que tener un catéter de arteria pulmonar (49,50).
3. Espectroscopia infrarroja cercana de saturación regional a nivel cerebral (NIRS): este es un monitor sencillo de colocar que no requiere de ninguna invasión, solo colocar los electrodos en la frente del paciente, lo va a permitir valorar la saturación regional de un tejido. En la mayoría de los casos, se utiliza para

valorarlo a nivel frontal. Este monitor se emplea buscando mantener una saturación mayor a 40% o caídas mayores al 20% del valor basal. Existe un estudio que valoró las transfusiones en pacientes de neurocríticos con el uso de NIRS; en este se notó que un valor de NIRS mayor a 60% se correlaciona fiablemente con valores de hemoglobina entre 8,5-10 g/dL, y este monitor demostró también disminuir el número de unidades de GRE (50).

### **6.3.2 Plasma fresco congelado guiado por objetivos**

#### ***6.3.2.1 Plasma fresco congelado guiado por pruebas de coagulación clásicas***

La mayoría de las guías de manejo perioperatorio utilizan las pruebas de coagulación clásica; por ejemplo, como se ha mencionado anteriormente, la ASA utiliza valores de INR menores a 2,0 para manejo perioperatorio. La desventaja es que ante el escenario de un sangrado agudo, no hay datos específicos de la ASA sobre el manejo de estos pacientes. En algunas literaturas de cuidado crítico, se menciona como objetivo el manejo de un INR entre 1,5-1,7 en pacientes con riesgo de sangrado; esta literatura se basó en algunos estudios, en los cuales se vio que el tratar de mantener un INR menor a 1,3 en estos pacientes se asoció con una mayor incidencia de SDRA. Además, se debe recordar que el TP y el INR siguen siendo predictores pobres de sangrado clínico en los pacientes (28).

Se debe tener cuidado al utilizar valores de INR bajos como gatillo transfusional de PFC. Esto porque se podría llevar al paciente a enfrentarse a la transfusión de altos volúmenes de plasma fresco congelado, conllevando a un mayor riesgo de complicaciones asociadas a la transfusión de PFC, tales como el TRALI, aunque también se puede observar TACO o inclusive reacciones hemolíticas (28). Por estos motivos, actualmente hay una corriente que busca usar ROTEM para guiar la transfusión del PFC, esto porque el ROTEM sí demostró disminuir el número de unidades de PFC transfundidas a los pacientes.

Es de especial importancia tratar de disminuir todas las comorbilidades posibles en pacientes críticamente enfermos, en los que cambios muy pequeños en su función orgánica pueden tener implicaciones importantes sobre la mortalidad. En esta población es particularmente relevante realizar una transfusión guiada por objetivos y con pruebas viscoelásticas (28).

#### **6.3.2.2 Plasma fresco congelado guiado por objetivos con pruebas viscoelásticas**

Simmons *et al.* recolectaron datos de la guerra en Iraq de los Estados Unidos, en los cuales se observó que el cambio en la relación del PFC:GRE en transfusión masiva no cambió la mortalidad en los pacientes en que se utilizaban altos volúmenes de PFC y solo aumentó el número de unidades de PFC (45). Por su parte, Davenport *et al.*, observaron que esta relación, si bien es cierto mejoró la mortalidad en los pacientes, no mejoró su estado de coagulación. Esto genera la duda de si realmente ese volumen elevado de PFC es necesario para disminuir la mortalidad de los pacientes (45).

Se sabe que para tener una disminución de la mortalidad, se necesita del inicio temprano con terapia de PFC de ser necesaria. El lograr determinar la necesidad y guiar la terapia, se debe conseguir rápidamente. El ROTEM toma 5 minutos únicamente en comenzar a arrojar resultados; por tanto, lo único que atrasa realmente la guía de la terapia es la toma de la muestra. En algunos centros, se ha descrito la toma en el SEM de ROTEM cuando se recibe un paciente con trauma para en sala de operaciones tener los primeros resultados del ROTEM para realizar la toma de decisiones (45). El PFC se va a guiar con el canal de EXTEM en el ROTEM y el gatillo transfusional va a ser el tiempo de coagulación (CT). Según la mayoría de las guías de distintos centros, se recomienda el uso de un CT mayor a 80 segundos como gatillo transfusional (47).

Antes de tomar el CT como el gatillo primordial, se debe descartar dos escenarios que pueden confundir el uso de PFC como la solución. La hiperfibrinólisis debe ser

descartada porque puede prolongar el CT también, y se debe descartar el efecto de heparina, pues ambos dan un cuadro similar. Esto se logra al observar que el HEPTTEM no presenta cambios en relación con el EXTEM. Además de descartar estos dos escenarios, no se debe olvidar que la tríada de la muerte se relaciona de una manera directa con la perpetuación de la coagulopatía, por lo que es necesario asegurarse de que el paciente no se encuentre en hipotermia o corregirla, así como asegurarse de realizar la corrección de la acidosis (47).

En relación con cuanto PFC colocar, la dosis de PFC es controversial. Gorlinger indica en su protocolo que se recomienda la dosis de 10-15 mL/kg, lo cual en una persona con un peso normal va a tornarse alrededor de 3 unidades o más, por lo que en este trabajo se decidió iniciar con 2 U de PFC y valorar la respuesta que tenga el paciente al PFC, realizando otra prueba viscoelástica hasta conseguir un CT menor a 80 segundos (47).

### **6.3.3 Plaquetas guiadas por objetivos**

#### ***6.3.3.1 Hemograma y clínica como guía***

La fórmula roja a nivel de laboratorio se ha usado como la guía más relevante para decidir las transfusiones de plaquetas, tomando en cuenta usualmente los valores y la clínica de sangrado del paciente para guiar la transfusión. Según las guías de el asa, se recomienda el uso de plaquetas cuando los valores en la fórmula roja son menores a 50.000 y hay presencia de un sangrado importante. Estas guías no recomiendan el uso de plaquetas cuando los valores son mayores a 100.000; la ASA deja una zona gris de manejo bastante amplia, en la que se presenta un grupo importante de pacientes en el cual la toma de decisiones es confusa, esta es entre los valores de 100.000-50.000 (17).



La incidencia de plaquetopenia en pacientes de trauma es de entre 4%-18%. Aunque es realmente baja la incidencia, no se debe olvidar la importancia de la hemostasia primaria para el manejo de la hemostasia (9). En los protocolos de transfusión masiva, se habla, en la gran mayoría de los casos, del uso de hemocomponentes en relación 1:1:1 (GRE: PFC: Plaquetas); a pesar de esto, hay otra grupo de literatura que es un poco más conservador y recomienda que la relación sea únicamente de 1:1 (GRE:PFC). Esto hace que el uso de las plaquetas en protocolos de transfusión masiva sea controversial.

La guía más utilizada, como se mencionó anteriormente, es el uso del hemograma para guiar la transfusión. La desventaja es que la medición en hemograma es una medida únicamente cuantitativa y no cualitativa de las plaquetas, esto hace que, muchas veces, plaquetas en valores normales están alteradas cualitativamente; algunos ejemplos son los pacientes con tratamientos antiagregantes plaquetarios, enfermedad de Von Willebrand y en pacientes con nefropatías crónicas (45).

La desventaja de no usar una prueba viscoelástica para guiar el manejo de plaquetas es que se puede incurrir en transfusiones innecesarias de plaquetas, ya sea al utilizarlas como parte de un protocolo de transfusión masiva, o bien, se puede incurrir en fallo al no transfundir plaquetas al paciente que tiene alteraciones cualitativas.

Se debe tomar en cuenta que las plaquetas son el hemocomponente más difícil de obtener, requiriéndose de múltiples sujetos para donación o del uso de aféresis plaquetaria como método para donación de plaquetas. A esto, se le suma que se deben almacenar a temperatura ambiente, lo cual hace que su duración de almacenamiento máximo sea de 5-7 días, y esto es un factor que se debe tomar en cuenta al utilizar el recurso y se debe buscar racionalizarlo.

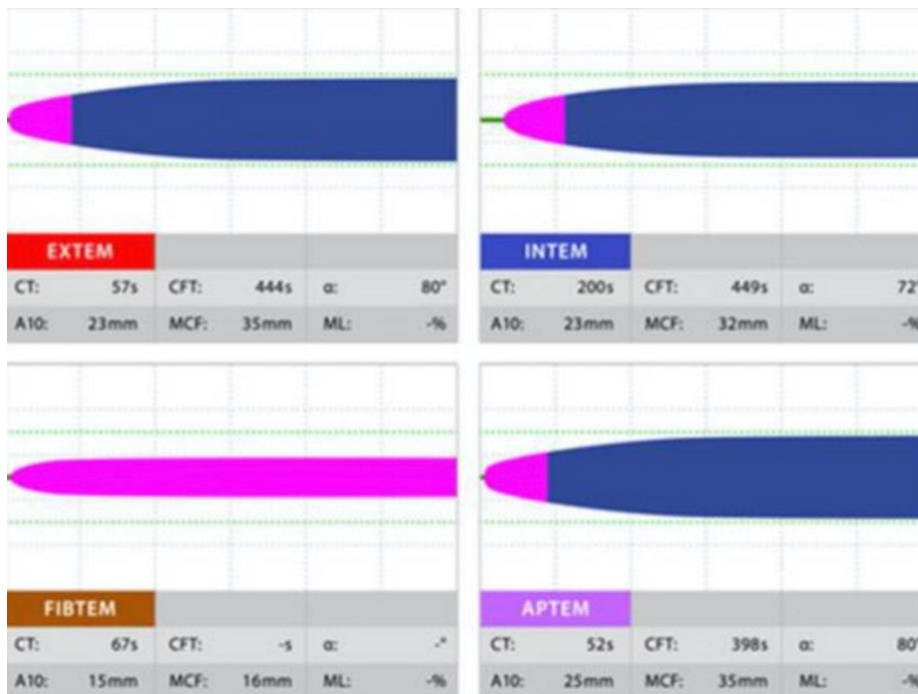
### **6.3.2.2 Transfusión de concentrados plaquetarios guiado por ROTEM**

El uso de ROTEM puede guiar a través de la firmeza del coágulo sobre esta parte del rol vital de la hemostasia primaria, principalmente a través del MCF a los 5 o 10 minutos, ya que las plaquetas son las que aportan la firmeza al coágulo (47). Las plaquetas requieren del fibrinógeno para poder formar el coágulo, por lo que ambas partes van a ir de la mano y se deben valorar juntas en el ROTEM. Por tal razón, para la guía de transfusión de concentrados plaquetarios se requiere de la valoración de dos curvas, el EXTEM y el FIBTEM. El gatillo transfusional plaquetarios a través de ROTEM tiene dos criterios

1. EXTEM con un valor A5 menor a 35 mm
2. FIBTEM con un valor A5 mayor a 8 mm (47)

Si se tienen estos dos criterios, se está ante una plaquetopenia o ante una disfunción plaquetaria. Según la guía de Gorlinger, se recomienda el uso de 1-2 *pools* de plaquetas y valoración posterior con una nueva prueba viscoelástica (47). En el caso de un FIBTEM menor a 8 mm, se debe restaurar primero el fibrinógeno para poder valorar las plaquetas, ya que para poder conseguir firmeza del coágulo se requiere de fibrinógeno, aun con valores plaquetarios normales.

**Figura 13. ROTEM que requiere el uso de concentrado plaquetario. (48)**



### 6.3.4 Crioprecipitados

#### 6.3.4.1 Fibrinógeno cuantitativo

El uso de crioprecipitados en trauma es un poco controversial y definitivamente no formaba parte de los protocolos de transfusión masiva en ninguna literatura revisada para este trabajo. Los estudios en trauma han venido demostrando que el fibrinógeno es un gran determinante del sangrado clínico en los pacientes de trauma al igual que las pacientes obstétricas que sufren de hemorragia obstétrica y que, además, sufren de caídas importantes ante ambos entes clínicos, teniendo una alta incidencia de coagulopatía por hipofibrinogenemia. En estos casos, se comenzó a tratar la coagulopatía con crioprecipitados y se observó una disminución en la mortalidad de esos pacientes (45).

En la mayoría de guías de transfusión perioperatoria, se utilizan los valores de fibrinógeno sérico como guía de transfusión. Sin embargo, se indica realizar la

transfusión con crioprecipitados con valores de fibrinógeno sérico menor a 100 mg/dL y en presencia de un sangrado excesivo, y no se recomiendan transfusiones de crioprecipitados si los valores son mayores a 150 mg/dL. La gran desventaja de esta guía es que hay una zona gris muy amplia, donde la toma de decisiones es difícil, con valores entre 100-150 mg/dL (45).

Asimismo, existe grupo de literatura médica, la cual menciona que el uso de fibrinógeno en trauma es controversial, pues no mejora los resultados en estos pacientes. La mayoría de la literatura actual sí apoya el uso de crioprecipitados en trauma cuando se encuentra indicado, alegando que, de esta manera, disminuye la cantidad de sangrado clínico de los pacientes en trauma.

Ahora bien, el fibrinógeno cuantitativo tiene cuatro desventajas:

1. Hay una zona gris donde es difícil definir la utilidad de los crioprecipitados, lo que puede llevar al uso incorrecto del hemocomponente.
2. La cuantificación de fibrinógeno puede durar significativamente más que el ROTEM, esto podría llevar al retraso en el tratamiento oportuno de la coagulopatía.
3. El fibrinógeno sérico no puede evaluar la hiperfibrinólisis en estos pacientes, por lo que la transfusión en un escenario donde hay hiperfibrinólisis llevaría al consumo del fibrinógeno suplementado.
4. El fibrinógeno sérico se puede sesgar ante el uso de coloides como fluidoterapia de reanimación. (47)

#### **6.3.4.2 Crioprecipitados guiados por ROTEM**

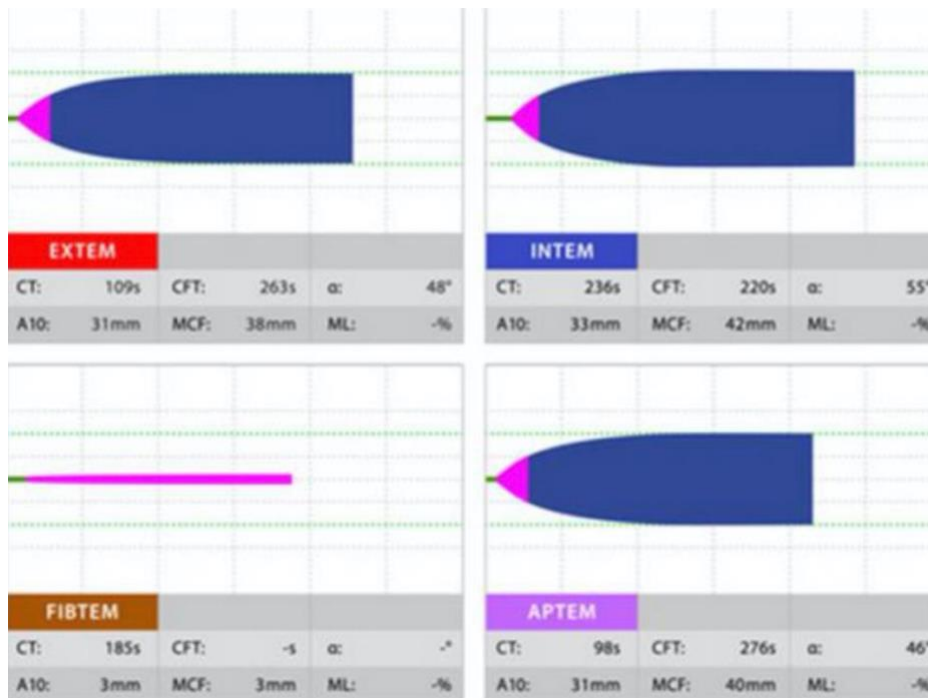
En el ROTEM, la evaluación del fibrinógeno es quizá una de las más sencillas y una de las que tiene más impacto. Esto pasa porque hay un canal que, en específico, busca evaluar el fibrinógeno (FIBTEM), al dejarlo como único factor de coagulación activo en la muestra (47).

En la mayoría de guías de ROTEM, se indica que el uso de FIBTEM y su elevación en 5 minutos, a través del valor A5 si se encuentra menor o igual a 7 mm, se debe tratar con crioprecipitados. La dosis recomendada a utilizar en estos pacientes es de 1U por cada 10 kg de peso. Si tomamos en cuenta que cada *pool* de crioprecipitados contiene aproximadamente 8U, el pool de crioprecipitados se puede utilizar usualmente en el paciente de 70 kg de peso. No podemos olvidar que se debe repetir la prueba viscoelástica para asegurarse de que el paciente tiene resolución de su coagulopatía (47).

Previo a suplementar el fibrinógeno, se debe asegurar no estar ante un cuadro de hiperfibrinólisis, ya que si no, el consumo de fibrinógeno continuará y se perderá la suplementación realizada en los pacientes a través de la fibrinólisis, perpetuando así el sangrado. Por eso, se debe valorar el uso de terapia antifibrinolítica antes del uso de crioprecipitados. Se recuerda que para valorar la fibrinólisis en los pacientes, se utiliza el canal APTM o en el mismo EXTEM, empleando el valor de lisis máxima; con valores mayores a 5% en 60 minutos, requiere el uso de estos tratamientos (47).

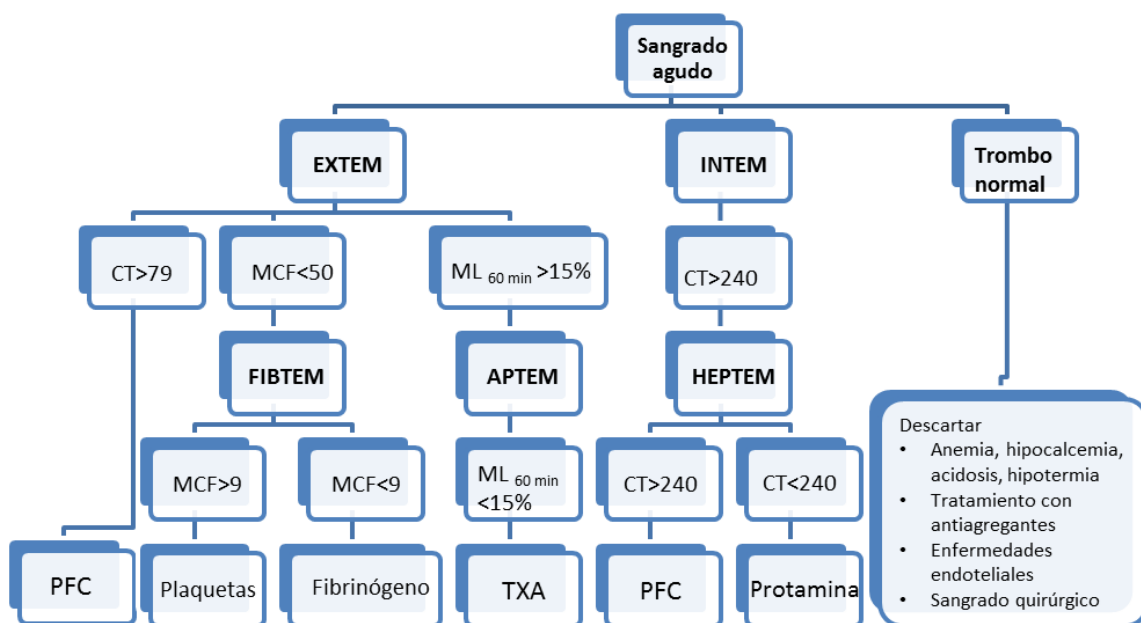
En trauma, el uso de tratamientos antifibrinolíticos está muy validado a través de los estudios CRASH-II. Principalmente, se recomienda el uso sistemático de ácido tranexámico en el paciente con trauma. Este tema no se profundizará en el presente trabajo, debido a que estos tratamientos no son hemocomponentes como tales, por lo que no son su objetivo.

**Figura 14. ROTEM que requiere el uso de crioprecipitados (48)**



A manera de resumen, para la toma de decisiones se recomienda en esta guía el uso del siguiente flujograma para el manejo de los distintos hemocomponentes en la terapia guiada por objetivos el cual podemos observar en la figura 15.

**Figura 15. Flujograma resumen para el manejo de terapia guiada por objetivos (48)**



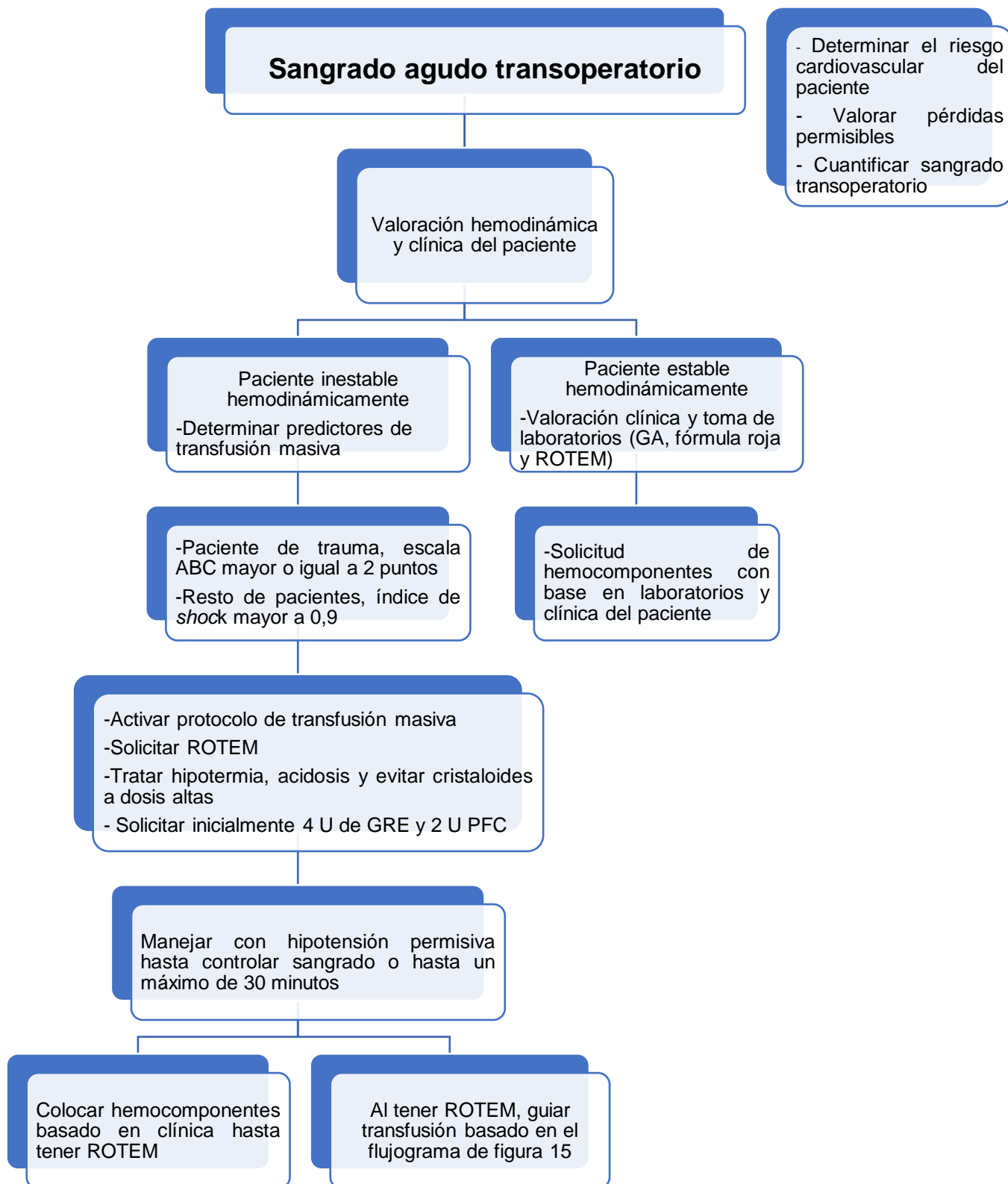
## Conclusiones

1. La meta transfusional transoperatoria en pacientes con *shock* hemorrágico es individualizar cada caso a través de la clínica y examen físico del paciente y el uso de terapia guiada por objetivos tan pronto sea posible, para así disminuir las complicaciones asociadas a la transfusión.
2. El conocer el proceso de producción y almacenamiento permite tomar decisiones sobre los hemocomponentes que se tienen en sala de operaciones y, de esta manera, sacar el mejor provecho de cada uno de ellos.
3. Las pruebas viscoelásticas son la tecnología actual que permite definir mejor el estado hemostático del paciente, al semejar un estado *in vivo* de la coagulación del paciente versus las pruebas *standard* de la coagulación.
4. La terapia transfusional guiada por objetivos es la mayor tendencia actual para uso en pacientes con *shock* hemorrágico, ya que disminuye mortalidad, a la vez que ahorra unidades transfundidas.
5. En el escenario de un paciente con anemia crónica y sin sangrado agudo, se pueden utilizar los gatillos de transfusión clásicos, con recomendación de la mayoría de guías del uso de comportamiento restrictivo.
6. En el contexto de ausencia de pruebas viscoelásticas, se recomienda el uso de pruebas de coagulación clásica, fórmula roja y fibrinógeno sérico para guiar la transfusión del resto de hemocomponentes.
7. Se recomienda el uso de la escala Assessment of Blood Consumption, conocida como ABC (por sus siglas en inglés), como predictor de transfusión masiva en trauma, y en el resto de escenarios se recomienda el uso del índice de *shock*.
8. El manejo de los tres pilares que disminuye la mortalidad en trauma consiste de: hipotensión permisiva, cirugía de control de daños y reanimación hemostática guiada por objetivos.
9. Se recomienda, en el escenario de una hemorragia masiva, el uso de un protocolo de transfusión masiva con una relación de 1:1:1 y hacer el cambio tan pronto como sea posible a guiar con pruebas viscoelásticas.



## Anexo

### Ficha técnica



## Bibliografía

1. Marrón-Peña, G. M. (2017). Historia de la transfusión sanguínea. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 40(3), 233-238.
2. Boulton, F., & Roberts, D. J. (2014). Blood transfusion at the time of the First World War - Practice and promise at the birth of transfusion medicine. *Transfusion Medicine*, 24(6), 325-334. <https://doi.org/10.1111/tme.12171>
3. Moore, S. B. (2005). A brief history of the early years of blood transfusion at the Mayo Clinic: The first blood bank in the United States (1935). *Transfusion Medicine Reviews*, 19(3), 241-245. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2005.02.005>
4. Grimaldo-Gómez, F. A. (2017). Fisiología de la hemostasia. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 40, S398-S400. <https://doi.org/10.1016/b978-84-8086-637-8.50005-7>
5. Schmaier, A. H. (2019). Concise Guide to Hematology. *Concise Guide to Hematology*, 1-88. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97873-4>
6. Simmons, J. W., & Powell, M. F. (2016). Acute traumatic coagulopathy: Pathophysiology and resuscitation. *British Journal of Anaesthesia*, 117(January), iii31-iii43. <https://doi.org/10.1093/bja/aew328>
7. Adiloğlu, S., Fajardo, S., García-Galvan, R., F., Barranco, V., Galvan, J. C., & Batlle, S. F. (2016). We are IntechOpen, the world's leading publisher of Open Access books built by scientists, for scientists TOP 1 %. *Intech, i(tourism)*, 1-14. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/57353>
8. Cannon, J. W. (2018). Hemorrhagic shock. *New England Journal of Medicine*, 378(4), 370-379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705649>
9. Cohen, M. J., & Christie, S. A. (2017). Coagulopathy of Trauma. *Critical Care Clinics*, 33(1), 101-118. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.08.003>
10. Ghadimi, K., Levy, J. H., & Welsby, I. J. (2016). Perioperative management of the bleeding patient. *British Journal of Anaesthesia*, 117(January), iii18-iii30. <https://doi.org/10.1093/bja/aew358>
11. Roback J.D., Grossman, B.J., Harris & Smith, J. (2019). Technical Manual of the American Assoc of Blood Banks. En *Technical Manual of the American Assoc of*

*Blood Banks* <https://www.amazon.com/Technical-Manual-American-Assoc-Blood/dp/1563958880?SubscriptionId=AKIAIOBINVZYXZQZ2U3A&tag=chimbori05-20&linkCode=xm2&camp=2025&creative=165953&creativeASIN=1563958880>

12. Hancock, V., Cardigan, R., & Thomas, S. (2011). Red cell concentrate storage and transport temperature. *Transfusion Medicine*, 21(5), 325-329. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2011.01083.x>
13. Guerrero, M., & Jankelevich, A. (2017). Actualización en transfusión de productos sanguíneos en el perioperatorio. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(5), 770-775. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.10.003>
14. Shander, A., Zacharowski, K., & Spahn, D. R. (2020). Red cell use in trauma. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 33(2), 220-226. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000837>
15. Zollo, R. A., Eaton, M. P., Karcz, M., Pasternak, R., & Glance, L. G. (2012). Blood transfusion in the perioperative period. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 26(4), 475-484. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2012.10.001>
16. Thakrar, S. v., Clevenger, B., & Mallett, S. (2017). Patient blood management and perioperative anaemia. *BJA Education*, 17(1), 28-34. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw061>
17. Parameters, P. (2015). Practice guidelines for perioperative blood management: An updated report by the american society of anesthesiologists task force on perioperative blood management. *Anesthesiology*, 122,(2). <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000463>
18. Carson, J. L., Guyatt, G., Heddle, N. M., Grossman, B. J., Cohn, C. S., Fung, M. K., Gernsheimer, T., Holcomb, J. B., Kaplan, L. J., Katz, L. M., Peterson, N., Ramsey, G., Rao, S. v., Roback, J. D., Shander, A., & Tobian, A. A. R. (2016). Clinical practice guidelines from the AABB: Red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 316(19), 2025-2035. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9185>
19. Franchini, M., Marano, G., Mengoli, C., Pupella, S., Vaglio, S., Muñoz, M., & Liembruno, G. M. (2017). Red blood cell transfusion policy: A critical literature review. *Blood Transfusion*, 15(4), 307-317. <https://doi.org/10.2450/2017.0059-17>

20. Mueller, M. M., van Remoortel, H., Meybohm, P., Aranko, K., Aubron, C., Burger, R., Carson, J. L., Cichutek, K., de Buck, E., Devine, D., Fergusson, D., Folléa, G., French, C., Frey, K. P., Gammon, R., Levy, J. H., Murphy, M. F., Ozier, Y., Pavenski, K., ... Humbrecht, C. (2019). Patient Blood Management: Recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 321(10), 983-997. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0554>
21. Chong, M. A., Krishnan, R., Cheng, D., & Martin, J. (2018). Should transfusion trigger thresholds differ for critical care versus perioperative patients? A meta-analysis of randomized trials. *Critical Care Medicine*, 46(2), 252-263. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002873>
22. Applegate, R. L., Applegate, P. M., Cannesson, M., Peiris, P., Ladlie, B. L., & Torp, K. (2019). Multicenter comparison of three intraoperative hemoglobin trend monitoring methods. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 101(10), 12-24. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00428-3>
23. Kim, W. H., Lee, H. C., Ryu, H. G., Chung, E. J., Kim, B., Jung, H., & Jung, C. W. (2017). Reliability of point-of-care hematocrit measurement during liver transplantation. *Anesthesia and Analgesia*, 125(6), 2038-2044. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002109>
24. López, A., Gómez, L., Petinal, G., Adán, N., Alvarado, S., & Carballo, N. (2018). Is a blood sample for hemoglobins in the transfusional range reliable? *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, 65(5), 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.redare.2018.04.005>
25. Cooper, D. J., McQuilten, Z. K., Nichol, A., Ady, B., Aubron, C., Bailey, M., Bellomo, R., Gantner, D., Irving, D. O., Kaukonen, K. M., McArthur, C., Murray, L., Pettila, V., & French, C. (2017). Age of red cells for transfusion and outcomes in critically ill adults. *New England Journal of Medicine*, 377(19), 1858-1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707572>.
26. Dencker, D., Pedersen, F., Engstrøm, T., Schroeder, T. v., Lönn, L., Johansson, P. I., & de Backer, O. (2017). Red blood cell storage duration and long-term mortality in patients undergoing cardiac intervention: a Danish register study. *Transfusion Medicine*, 27(4), 268-274. <https://doi.org/10.1111/tme.12435>

27. Hendrickson, J. E., & Hillyer, C. D. (2009). Noninfectious Serious Hazards of Transfusion. *Anesthesia and Analgesia*, 108(3), 759-769. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181930a6e>
28. Shere-Wolfe, R. F., Galvagno, S. M., & Grissom, T. E. (2012). Critical care considerations in the management of the trauma patient following initial resuscitation. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 20(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-20-68>
29. Clifford, L., Jia, Q., Subramanian, A., Yadav, H., Schroeder, D. R., & Kor, D. J. (2017). Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Perioperative Transfusion-associated Circulatory Overload. *Anesthesiology*, 126(3), 409-418. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001506>
30. Green, L., Bolton-Maggs, P., Beattie, C., Cardigan, R., Kallis, Y., Stanworth, S. J., Thachil, J., & Zahra, S. (2018). British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. *British Journal of Haematology*, 181(1), 54-67. <https://doi.org/10.1111/bjh.15167>
31. Management, P., Hospital, T. W., Management, P., Hospital, T. W., Care, C., & Sciences, S. H. (2018). *Perioperative Transfusion-Related Acute Lung Injury*, 56(1), 47-67. <https://doi.org/10.1097/AIA.0000000000000178>
32. Kaufman, R. M., Djulbegovic, B., Gernsheimer, T., Kleinman, S., Tinmouth, A. T., Capocelli, K. E., Cipolle, M. D., Cohn, C. S., Fung, M. K., Grossman, B. J., Mintz, P. D., O'Malley, B. A., Sesok-Pizzini, D. A., Shander, A., Stack, G. E., Webert, K. E., Weinstein, R., Welch, B. G., Whitman, G. J., ... Tobian, A. A. R. (2015). Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Annals of Internal Medicine*, 162(3), 205-213. <https://doi.org/10.7326/M14-1589>
33. Vollmer, T., Engemann, J., Kleesiek, K., & Dreier, J. (2011). Bacterial screening by flow cytometry offers potential for extension of platelet storage: Results of 14 months of active surveillance. *Transfusion Medicine*, 21(3), 175-182. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2011.01070.x>
34. Nascimento, B., Rizoli, S., Rubenfeld, G., Fukushima, R., Ahmed, N., Nathens, A., Lin, Y., & Callum, J. (2011). Cryoprecipitate transfusion: Assessing appropriateness

- and dosing in trauma. *Transfusion Medicine*, 21(6), 394-401. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2011.01098.x>
35. Llau, J. v., Acosta, F. J., Escolar, G., Fernández-Mondéjar, E., Guasch, E., Marco, P., Paniagua, P., Páramo, J. A., Quintana, M., & Torrabadella, P. (2015). Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia masiva (documento HEMOMAS). *Medicina Intensiva*, 39(8), 483-504. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2015.05.002>
36. Cattle, P. M., & Cotton, B. A. (2017). Prediction of Massive Transfusion in Trauma. *Critical Care Clinics*, 33(1), 71-84. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.08.002>
37. Terceros-Almanza, L. J., García-Fuentes, C., Bermejo-Aznárez, S., Prieto del Portillo, I. J., Mudarra-Reche, C., Domínguez-Aguado, H., Viejo-Moreno, R., Barea-Mendoza, J., Gómez-Soler, R., Casado-Flores, I., & Chico-Fernández, M. (2019). Prediction of massive bleeding in a prehospital setting: validation of six scoring systems. *Medicina Intensiva*, 43(3), 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.12.005>
38. Jiménez, J. M., Pérez, J. M., Navarro, R., Gómez, M., Monsalve, J. A., & Peyró, R. (2012). Reanimación de control de daños en el paciente adulto con trauma grave. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 59(1), 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2011.12.001>
39. Newgard, C. D., Brasel, K., & Egan, D. (2016). A controlled resuscitation strategy is feasible and Safe in Hypotensive Trauma Patients: Results of a prospective randomized pilot trial. 78 (4), 687-697. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000600.A>
40. Price, S. (2008). PROMMTT Study. *Bone*, 23(1), 1-7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
41. Dijoy, L., Dean, J. S., Bistrick, C., & Sistino, J. J. (2015). The history of goal-directed therapy and relevance to cardiopulmonary bypass. *Journal of Extra-Corporeal Technology*, 47(2), 90-94.
42. Shoemaker, W. C., Appel, P. L., Kram, H. B., Waxman, K., & Lee, T. S. (1988). Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*, 94(6), 1176-1186. <https://doi.org/10.1378/chest.94.6.1176>

43. Stensballe, J., Henriksen, H. H., & Johansson, P. I. (2017). Early haemorrhage control and management of trauma-induced coagulopathy: The importance of goal-directed therapy. *Current Opinion in Critical Care*, 23(6), 503-510. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000466>
44. Johansson, P. I. (2010). Goal-directed hemostatic resuscitation for massively bleeding patients: The Copenhagen concept. *Transfusion and Apheresis Science*, 43(3), 401-405. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2010.09.002>
45. Schöchl, H., Maegele, M., Solomon, C., Görlinger, K., & Voelckel, W. (2012). Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 20(1), 15. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-20-15>
46. Kashuk, J. L., Moore, E. E., Sawyer, M., Le, T., Johnson, J., Biffl, W. L., Cothren, C. C., Barnett, C., Stahel, P., Sillman, C. C., Sauaia, A., & Banerjee, A. (2010). Postinjury coagulopathy management: Goal directed resuscitation via POC thrombelastography. *Annals of Surgery*, 251(4), 604-614. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181d3599c>
47. Calatzis, A., & Vorweg, M. (2015). Rotem® análisis dirigido al tratamiento de trastornos hemostáticos agudos. *Pocket Guide ROTEM*, 1(1), 1-31.
48. Duque, P. (2016). *Tromboelastometria*. Revista online AnestesiaR. 3 (10), 1-21. <https://anestesiario.org/2016/tromboelastometria/>
49. Colomina, M. J., & Guilabert, P. (2016). Transfusion according to haemoglobin levels or therapeutic objectives. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 63(2), 65-68. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2015.10.001>
50. Leal-Noval, S. R., Arellano-Orden, V., Muñoz-Gómez, M., Cayuela, A., Marín-Caballeros, A., Rincón-Ferrari, M. D., García-Alfaro, C., Amaya-Villar, R., Casado-Méndez, M., Dusseck, R., & Murillo-Cabezas, F. (2017). Red Blood Cell Transfusion Guided by Near Infrared Spectroscopy in Neurocritically Ill Patients with Moderate or Severe Anemia: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Neurotrauma*, 34(17), 2553-2559. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4794>